Aus dem Physiologischen Institut
der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. med. R. Jacob
Lehrstuhl II: Prof. Dr. med. R. Jacob

Einfluß von Schwimmtraining und Aggressionsstress auf den Blutdruck und die kardialen Isoenzyme der Ratte

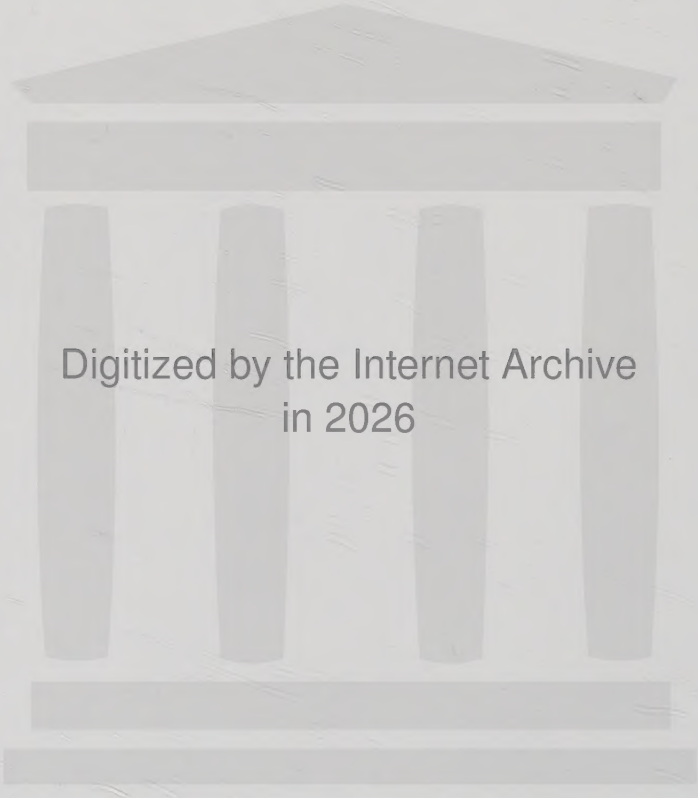
INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Hans-Richard Felbier
aus Karlsruhe
1984

UNIV.
LEIDEN
BIBL.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536512_0011

Aus dem Physiologischen Institut
der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. med. R. Jacob
Lehrstuhl II: Prof. Dr. med. R. Jacob

Einfluß von Schwimmtraining und Aggressionsstress auf den Blutdruck und die kardialen Isoenzyme der Ratte

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Hans-Richard Felbier
aus Karlsruhe
1984

Dekan: Prof. Dr. med. G. Fichtner
1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. Jacob
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. L. Seipel

MEINEN ELTERN

Für die Überlassung des Themas, für Beratung und Hilfe danke ich herzlich Herrn Prof. Dr. R. Jacob.

Zu besonderem Dank bin ich Herrn Dr. H. Rupp verpflichtet für die zahlreichen Diskussionen und wertvollen Ratschläge sowie für die Hilfestellung bei der Anleitung, Einarbeitung und Durchführung der Elektrophoresen und für die freundliche Überlassung von einigen zusätzlichen Isoenzymprofilen für die Auswertung.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	MATERIAL und METHODEN	3
2.1.	Versuchstiere	
2.1.1.	Stamm	3
2.1.2.	Tierhaltung	3
2.2.	Schwimmprogramm	
2.2.1.	Apparatur	3
2.2.2.	Programmablauf	4
2.3.	Programm zur experimentellen Erzeugung von Aggressionsstress	
2.3.1.	Apparatur	4
2.3.2.	Reizmuster	5
2.3.3.	Programmablauf	7
2.4.	Blutdruckmessung	
2.4.1.	Apparatur	7
2.4.2.	Konditionierung	7
2.4.3.	Durchführung der Messung	8
2.5.	Messung der Herzfrequenz	
2.5.1.	Prinzip	9
2.5.2.	Apparatur	9
2.5.3.	Durchführung der Messung	1o
2.6.	Gelelektrophorese	
2.6.1.	Apparatur	11
2.6.2.	Herstellung des Gels	11
2.6.3.	Durchführung der Elektrophorese	11

Seite

2.6.4. Aufarbeitung des Untersuchungsmaterials 12
2.6.5. Färben des Gels 12
2.6.6. Auswertung des Gels 13

2.7. Statistik
2.7.1. Verfahren und Tests 13

3. ERGEBNISSE 15

3.1. Einfluß von Schwimmen auf den Blutdruck

3.1.1. Schwimmprogramm mit 15 Wochen alten Tieren

3.1.1.1. Spontanhypertensive Ratten 15
3.1.1.2. Wistar-Ratten 18

3.1.2. Schwimmprogramm mit 9 Monate alten Tieren

3.1.2.1. Spontanhypertensive Ratten 23
3.1.2.2. Wistar-Ratten 23

3.2. Einfluß von Aggressionsstress auf den Blutdruck
3.2.1. Versuchsablauf 26
3.2.2. Spontanhypertensive Ratten 26
3.2.3. Wistar-Ratten 28

3.3. Einfluß einer Kombination von Schwimmen und Aggressionsstress auf den Blutdruck
3.3.1. Versuchsablauf 3o
3.3.2. Spontanhypertensive Ratten 3o
3.3.3. Wistar-Ratten 32

Seite

3.4. Einfluß von Schwimmen auf das Isoenzymmuster von kardialem Myosin
3.4.1. Spontanhypertensive Ratten 34
3.4.2. Wistar-Ratten 35

3.5. Einfluß von Aggressionsstress auf das Isoenzymmuster von kardialem Myosin
3.5.1. Spontanhypertensive Ratten 39
3.5.2. Wistar-Ratten 4o

3.6. Einfluß einer Kombination von Schwimmen und Aggressionsstress auf das Isoenzymmuster von kardialem Myosin
3.6.1. Spontanhypertensive Ratten 45
3.6.2. Wistar-Ratten 46

3.7. Einfluß von Schwimmen und Aggressionsstress auf das Körpergewicht
3.7.1. Schwimmen 48
3.7.2. Aggressionsstress 51
3.7.3. Kombination von Schwimmen und Aggressionsstress 53

3.8. Einfluß von Schwimmen und Aggressionsstress auf das Ventrikelgewicht
3.8.1. Spontanhypertensive Ratten 55
3.8.2. Wistar-Ratten 55

4. DISKUSSION - METHODENKRITISCHE ASPEKTE 6o

4.1. Schwimmen und Aggressionsstress 6o

4.2. Blutdruckmessung

Seite

4.2.1. Methodenunspezifische Fehlerquellen

4.2.1.1. Strompuls 62
4.2.1.2. Vasodilatation 63
4.2.1.3. Erwärmung 65
4.2.1.4. Folgerungen 67
4.2.1.5. Systolischer Blutdruck 68
4.2.1.6. Manschettenbreite 69
4.2.1.7. Tierzwangskäfige 71
4.2.1.8. Konditionierung 72
4.2.1.9. Tageszeitabhängige Aktivitäts- und Blutdruckschwankungen 72

4.2.2. Spezifische Fehlerquellen der Plethysmographie 73
4.2.3. Validität der Ergebnisse 74

4.3. Bestimmung der Isoenzyme von kardialem Myosin 75

5. DISKUSSION der ERGEBNISSE 78

5.1. Blutdruck 78

5.2. Isoenzyme von kardialem Myosin 84

5.3. Hypertrophie 88

5.4. Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen 9o

6. ZUSAMMENFASSUNG 92

7. LITERATURVERZEICHNIS 94

1. Einleitung

Ziel der Arbeit ist es, den Einfluß von Schwimmen und experimentell erzeugtem Aggressionsstress auf Blutdruck und Isoenzymmuster von kardialem Myosin bei Ratten zu untersuchen.

Bei Versuchen mit Ratten gilt Schwimmen als gängiges Modell für körperliche Betätigung (Ausdauertraining). So wurde in früheren Arbeiten der Einfluß eines Schwimmprogramms auf die Mechanik des Myokards (GOLTZ et al., 1972; KÄMMEREIT et al., 1975; JACOB et al., 1977; 1983), die Hämodynamik des linken Ventrikels (HEPP et al., 1974; STEIL et al., 1975) und die ATPase Aktivität von Myosin (MEDUGORAC et al., 1975; RUPP, 1982) untersucht.
Neben der Komponente der körperlichen Betätigung müssen beim Schwimmen aber auch andere, stresserzeugende Faktoren in Betracht gezogen werden. Dazu zählen im weitesten Sinne Angstreaktionen oder der Zwang, zu festgesetzten Zeiten schwimmen zu müssen, ohne sich dieser Regelung entziehen zu können oder die lebhafte Interaktion der Tiere im Wasser, die vereinzelt bis zu Bißverletzungen führen kann.
Wahrscheinlich ist ein derartiger Stress unvermeidbar, wenn eine größere Zahl von Tieren auf begrenztem Raum einem Schwimmprogramm unterzogen wird. Uns beschäftigte deshalb die Frage, ob die als Folge von Schwimmprogrammen auftretenden Veränderungen, insbesondere des Blutdrucks und des Isoenzymmusters von kardialem Myosin (RUPP, 1981; RUPP und JACOB, 1982), primär auf die körperliche Betätigung oder eher auf die dem Schwimmprogramm innewohnenden Stressoren zurückzuführen sind.

Um dieses Problem zu klären, haben wir versucht, in Abwandlung eines bereits publizierten Stressmodells (WALD et al., 1973), ein Programm zu entwickeln, das selektiv die Stressoren des Schwimmprogramms in intensivierter Form bei geringer körperlicher Aktivität erzeugt.

Wir gingen dabei von folgender Überlegung aus: Falls die Veränderungen des Blutdrucks und des Isoenzymmusters in erster Linie auf die Stressoren des Schwimmprogramms und nicht auf die körperliche Betätigung zurückzuführen sein sollten, müßten die als Folge des Schwimmprogramms erzielten Veränderungen in der gleichen Versuchszeit durch dieses neue Programm zumindest erreicht, eher aber übertroffen werden. Falls jedoch die körperliche Betätigung im Schwimmprogramm kausal für die entsprechenden Veränderungen gewesen sein sollte, müßte ein wie auch immer gearteter deutlicher Unterschied erkennbar werden. Für diesen Fall wäre es dann von Interesse zu wissen, ob durch die gleichzeitige Durchführung beider Einzelprogramme deren gegenläufige Auswirkungen auf Blutdruck und Isoenzymmuster ausgeglichen werden können. Deshalb wurde zusätzlich ein Kombinationsprogramm aus beiden Einzelprogrammen konzipiert.
Der Einfluß der drei oben genannten Programme auf Blutdruck und Isoenzymmuster von kardialem Myosin wurde an normotensiven und spontanhypertensiven (SH) Ratten untersucht.

2. Material und Methoden

2.1. Versuchstiere

2.1.1. Stamm

Für die Experimente wurden männliche, 15 Wochen und 9 Monate alte spontanhypertensive (SH) Okamoto-Aoki-Ratten (OKAMOTO und AOKI, 1963; OKAMOTO et al., 1972) und gleichaltrige normotensive Wistar-(WU)-Ratten verwendet (Firma Ivanovas, Kissleg/Allgäu).

2.1.2. Tierhaltung

Die Ratten wurden in Drahtkäfigen (35 x 2o x 15 cm) gehalten, die in vier Reihen zu je vier Käfigen in einem Regal übereinander aufgehängt waren. Diese Käfige waren mit maximal drei Tieren belegt. Standardtrockenfutter ("Ssniff Rattendiät" der Firma Plange Kraftfutterwerke, Soest) und Leitungswasser erhielten die Tiere ad libitum. Die Raumtemperatur betrug 21° C.

2.2. Schwimmprogramm

2.2.1. Apparatur

Das Schwimmprogramm wurde in einem Becken (95 x 6o x 5o cm) bei einem Wasserstand von ca. 4o cm durchgeführt. Die Wassertemperatur betrug zu Beginn jeder Schwimmphase 35 $\pm$ o.5° C, am Ende mindestens noch 33 $\pm$ o.5° C bei einer Raumtemperatur von 24 $\pm$ 1° C.

2.2.2. Programmablauf

Die Schwimmdauer von anfänglich 1o Min. wurde täglich um 1o Min. gesteigert bis zu einer Schwimmzeit von 9o Min.. Dann erfolgte ein zweimaliges Schwimmen von je 5o Min. Dauer bei einer täglichen Steigerung um je 1o Min. bis schließlich eine Schwimmdauer von 2 x 9o Min. erreicht war, die bis zum Ende des Programms beibehalten wurde. Die Gesamtversuchsdauer betrug 5 1/2 Wochen. Das Intervall zwischen zwei Schwimmphasen betrug mindestens 9o Min.. Nach dem Schwimmen wurden die Tiere vor der Rückführung in die Käfige abgetrocknet. Zusätzlich sorgten zwei Heizstrahler (je 5oo Watt), die im Abstand von ca. 1 m zur oberen Käfigreihe installiert waren, während einer Stunde für eine Erhöhung der Raumtemperatur von 21 auf 28° C. Damit war gewährleistet, daß das Fell der Tiere vor dem zweiten Schwimmen wieder vollständig trocken war.

2.3. Programm zur experimentellen Erzeugung von Aggressionsstress.

2.3.1. Apparatur

Ein von WALD et al. (1973) beschriebenes Stressmodell (vgl. 4.1.) diente als Vorlage für dieses Programm, das mit Hilfe einer Apparatur durchgeführt wurde, die Abb. 1 in der Aufsicht zeigt. Es handelte sich dabei um einen Käfig (1oo x 1oo x 8o cm), in dessen Grundflächenmitte sich ein Podest (5o x 5o x 5 cm) befand. Grundfläche und Podest waren mit einem engmaschigen Metallgitter belegt und voneinander isoliert. Außerdem waren Grundfläche und Podest durch sternförmig von der Mitte ausgehende paßgenaue Trennwände in acht gleiche, dreieckige Kompartimente (je o.125 m^2) aufgeteilt. Im Zentrum der Apparatur war ein Kabelbaum installiert. Über seine acht Arme wurden die Leitungen für die Elektroden geführt, die mit Klemmen am Schwanz der Ratte befestigt werden

konnten. Mit Hilfe eines Rollensystems konnten diese Leitungen gespannt werden, um einen Kontakt der Elektroden mit dem Metallgitter von Grundfläche und Podest zu verhindern und somit einen Kurzschluß auszuschließen.

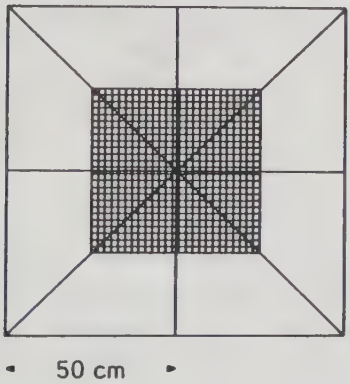


Abb. 1 Skizze der Käfigkonstruktion in der Aufsicht.

2.3.2. Reizmuster

In jedem der acht Kompartimente saßen zwei Versuchstiere, die über je eine Elektrode mit dem stromkonstanten positiven Ausgang von zwei Stimulatoren (HSE Stimulator I, Hugo Sachs Elektronik, Hugstetten) verbunden waren. Grundfläche und Podest wurden über diese beiden Stimulatoren mit unterschiedlichen Reizmustern belegt. Auf die Grundfläche wurden alle 15 Min. Einzelreize im Abstand von 1.5 s bei einer Impulsdauer von 1oo ms und einer Stromstärke von 2.5 mA 2o s lang gegeben, auf das Podest hingegen alle 1o s Doppelreize im

Zwei-Sekundenabstand mit 1oo ms Dauer und einer Stromstärke von o.5 mA (vgl. Abb. 2).
Durch diese unterschiedliche Reizbelegung der Flächen konnte eine Gewöhnung der Tiere an die Reizmuster vermieden werden. Gegenüber der versuchsweise durchgeführten Einzelbelegung der Kompartimente kam durch die Doppelbelegung eine wesentlich ausgeprägtere emotionale Erregung bei den Tieren in Form aggressiven Verhaltens zum Ausdruck, die im folgenden als Aggressionsstress bezeichnet wird.

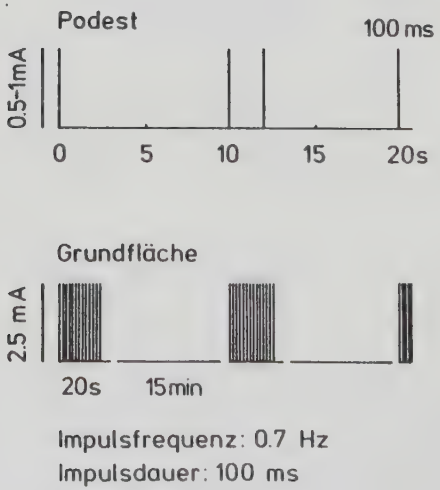


Abb. 2 Reizmuster

2.3.3. Programmablauf

Die Dauer von anfänglich 1o Min. wurde zunächst täglich um 1o Min. gesteigert bis zu einer Versuchszeit von 1oo Min.. Danach erfolgte eine tägliche Steigerung um 2o Min. bis zu einer Gesamtdauer von 18o Min.. Im Gegensatz zum Schwimmprogramm fand keine Aufteilung in zwei tägliche Exponierungsphasen statt. Die Gesamtdauer betrug wie beim Schwimmprogramm 5 1/2 Wochen.

2.4. Blutdruckmessung

2.4.1. Apparatur

Der systolische Blutdruck wurde über den Schwanz der wachen, nicht narkotisierten Ratte mit Hilfe eines Plethysmographen und einer an der Schwanzbasis plazierten Manschette (bauartbedingte Breite 25 mm, wirksame Breite 19 mm, Innendurchmesser 1o mm) sowie einem konventionellen Quecksilbermanometer auf 2 mm Hg genau gemessen (BYROM und WILSON, 1938; WILLIAMS et al., 1939). Die im Plethysmographen befindliche Flüssigkeit (aqua dest. und Evans Blue) wurde vor Inbetriebnahme auf 28 $\pm$ 1° C erwärmt. Eine Erwärmung der Tiere vor und während der Messung fand jedoch nicht statt (vgl. 4.2.2.3.). Die Raumtemperatur betrug 21° C.

2.4.2. Konditionierung

Alle Tiere wurden durch folgendes Konditionierungsprogramm auf die Blutdruckmessung vorbereitet: Zunächst wurden die Tiere daran gewöhnt, unter einem schwarzen Chiffontuch ohne stärkere Fixation durch den Untersucher, ruhig sitzen zu bleiben. Die Dauer richtete sich dabei nach der Reaktion der Ratte. Immer, wenn die Ratte unruhig wurde und zu fliehen versuchte, wurde das Tuch entfernt. Nach kurzer Pause

unterzog man die Ratte erneut diesem Konditionierungsprozeß. So konnten die einzelnen Phasen kontinuierlich verlängert werden. Bereits nach wenigen Tagen hatten sich ca. 9o % der Tiere an dieses Vorgehen gewöhnt. Lediglich weniger als 5 % der Tiere zeigten auch nach 5 Wochen Versuchsdauer noch Zeichen von Angst und spontaner Fluchtbereitschaft.

2.4.3. Durchführung der Messung

Die Manschette wurde schnell um ca. 3o mm Hg über den vermuteten systolischen Blutdruck aufgepumpt. Anschließend wurde der Druck in der Manschette kontinuierlich um 1-2 mm Hg/s vermindert (vgl. 4.2.2.), bis ein Ansteigen der Flüssigkeitssäule im Steigrohr des Plethysmographen zu erkennen war. Der vom Quecksilbermanometer angezeigte Druck wurde auf geradzahlige Werte aufgerundet und für die Berechnung verwendet. Im Anschluß an das Konditionierungsprogramm wurden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen mindestens acht einzelne Blutdruckwerte pro Tier nach dem oben beschriebenen Vorgehen gemessen. Der Mittelwert aus den drei niedrigsten Einzelmeßergebnissen wurde als Blutdruckausgangswert angenommen, da eine möglicherweise nicht ausreichende Konditionierung der Tiere auf den Meßvorgang die Ursache für zu hohe Werte hätte sein können.
Die Tiere tolerierten dabei in der Regel Messungen bis zu 6 Min. Dauer ohne unruhiges Verhalten oder Fluchtreaktion. Nach der Bestimmung dieser Blutdruckwerte erfolgte die willkürliche Aufteilung der Tiere in die Versuchs- und Kontrollkollektive. Lediglich SHR, die einen Blutdruck von weniger als 13o mm Hg aufwiesen, wurden bewußt dem Kontrollkollektiv zugeteilt. Diese Maßnahme begünstigt nicht die Beurteilung einer Blutdruckabnahme; im Gegenteil, sie führt dazu, daß die Blutdruckabnahme im Versuchskollektiv ausgeprägter ausfallen muß, um gegenüber dem Kontrollkollektiv signifikant zu sein (vgl. auch 4.2.3.).
Während des experimentellen Teils erfolgten die Blutdruck-

messungen in regelmäßigen Abständen vormittags vor der Durchführung der Versuchsprogramme. Der zeitliche Abstand zum zuletzt durchgeführten Programm betrug 15 - 17 Stunden. Als Blutdruck wurde der Mittelwert aus in der Regel drei, in Abständen von ca. 60 s hintereinander durchgeführten Einzelmessungen -wie oben beschrieben- genommen.

2.5. Messung der Herzfrequenz

2.5.1. Prinzip

Die Herzfrequenz der Ratte läßt sich bei chronischen Versuchen blutig nicht verfolgen. Die für die indirekte Messung verwendeten Apparaturen sind unter 2.5.2. beschrieben. Das Prinzip dieser Meßmethode beruht darauf, ähnlich einem einphasigen Elektrokardiogramm, die Potentiale zwischen den Vorder- und/oder Hinterbeinen der Ratte auf den Differenzeingang eines Kathodenstrahloszillographen zu geben, entsprechend zu verstärken und auf dem Speicherbildschirm darzustellen. Aus der Zahl der gut aufgelösten R-Zacken des Elektrokardiogramms folgt die Herzfrequenz.

2.5.2. Apparatur

Zur Messung der Herzfrequenz unter normaler Käfigaktivität wurde ein Drahtkäfig, wie er auch zur normalen Tierhaltung verwendet wird, umgebaut. In den Boden des Drahtkäfigs wurde eine Kunststoffplatte eingepaßt. An einer der beiden Stirnseiten waren in zwei Reihen je vier dünne Metallplättchen (45 x 45 mm) voneinander isoliert in die Kunststoffplatte eben eingelassen. Jede Platte war über ein abgeschirmtes Kabel mit einem Schaltpult verbunden. Damit konnte je nach Position der Ratte die Spannung zwischen jeweils zwei Metallplättchen über einen Differenzeingang des Kathodenstrahloszillographen (Tektronix, Rhode und Schwarz Vertriebs GmbH)

verstärkt werden (Verstärkung: o.1 $mVcm^{-1}$; Ablenkgeschwindigkeit: 2 cms^{-1}).

Die Herzfrequenz während der Blutdruckmessung wurde mit einer ähnlichen Apparatur gemessen. In eine Kunststoffplatte (2o x 1o x 1 cm) wurden zwei Metallplättchen (5o x 8o x 1 mm) im Abstand von 1 cm isoliert voneinander versenkt eingelassen. Auf diese wurden passend zugeschnittene Kunststoffschwämmchen geklebt, die mit einer o.9 % NaCl-Lösung (21° C) getränkt wurden, um sie leitfähig zu machen. Abgeschirmte Kabel führten von den Metallplättchen zum Differenzeingang des Kathodenstrahloszillographen (Verstärkung und Ablenkgeschwindigkeit wie oben beschrieben).

2.5.3. Durchführung der Messung

Die Ruheherzfrequenz wurde vor Beginn und kurz vor Abschluß der Experimente bei gedämpftem Licht jeweils vormittags in dem beschriebenen Käfig bei einer Raumtemperatur von 21° C gemessen. Der Teil des Käfigs mit den im Boden eingelassenen Metallplättchen wurde noch zusätzlich durch scharzen Karton abgedunkelt. Dadurch konnte erreicht werden, daß sich die Tiere hauptsächlich dort freiwillig aufhielten.
Frühestens 15 Min. nach Einsetzen eines Tieres in den Käfig wurden mindestens sechs einzelne Messungen in Abständen von einigen Minuten durchgeführt.
Für die Bestimmung der Herzfrequenz während der Blutdruckmessung wurde die Ratte auf die präparierte Kunststoffplatte gesetzt. Dabei befanden sich die Vorderpfoten nur auf dem vorderen, die Hinterpfoten nur auf dem hinteren Schwämmchen. Die Blutdruckmessung erfolgte dann wie beschrieben unter Abdeckung der Ratte mit dem schwarzen Tuch, während gleichzeitig die Herzfrequenz auf dem Kathodenstrahloszillographen verfolgt werden konnte.

2.6. Gelelektrophorese

2.6.1. Apparatur

Die Gelelektrophorese (d'ALBIS et al., 1973; 1979; HOH et al., 1975; 1976; 1978) zur Darstellung von nativem, nicht dissoziiertem Myosin wurde in der von RUPP (1981) angegebenen Modifikation mit einer Havanna-Apparatur (DESAGA, Heidelberg) durchgeführt. An dieser Stelle sei dankbar erwähnt, daß H. Rupp bei der Anleitung, Einarbeitung und Durchführung der Elektrophoresen behilflich gewesen ist.
Als Puffer wurde eine 1o % Glycerollösung (v/v) mit 2o mM $Na_4P_2O_7$ verwendet, die mit HCl bei 2° C auf pH 8.8 eingestellt wurde. Die Elektrophorese erfolgte im Kühlraum bei 3 $\pm$ 1° C.

2.6.2. Herstellung des Gels

Das Gel für die Elektrophorese wurde wie folgt hergestellt: Zu 24 ml Pufferlösung (4o mM $Na_4P_2O_7 \cdot 1o\ H_2O$ in einer Lösung aus 23 ml Glycerol (87 %) und 77 ml H_2O) wurden 24 ml einer Acrylamid-Lösung (3.8 % Acrylamid, o.12 % N,N'-methylenbisacrylamid) und 72 µl TMED (N,N,N',N'-tetramethyläthylendiamin) gegeben. Das Gemisch wurde 5 Min. entgast. Dann wurden 271 µl einer o.552 molaren Ammonium-Persulfat-Lösung hinzugegeben. Diese Lösung wurde dann zügig zwischen die Glasplatten der Elektrophoreseapparatur pipettiert und ein Geltaschenkamm eingelegt. Die Polymerisationsdauer betrug 35 Min. bei 21° C.

2.6.3. Durchführung der Elektrophorese

Die gesamte Apparatur befand sich in einem Kühlraum. Die Raumtemperatur betrug 3 $\pm$ 1° C.
Vor dem Auftragen der Proben erfolgte eine Vorelektrophorese bei 1o Vcm^{-1}, 2o mA für 45 Min.. Die anschließend aufgetragenen Proben ließ man zunächst bei niedrigem Spannungsgradienten (2 Vcm^{-1}) ohne Umwälzung der Pufferlösung in das Gel einwandern. Nach 3o Min. wurde der Spannungsgradient auf

2o Vcm^{-1} erhöht und die Umwälzung eingeschaltet. Mit dieser Einstellung lief die Elektrophorese für ca. 16 Stunden.

2.6.4. Aufarbeitung des Untersuchungsmaterials

Alle Tiere wurden am Ende des Versuchszeitraums, d.h. 17 - 2o Stunden nach dem letzten Versuchsprogramm, dekapitiert. Nach Thoraxöffnung wurde das noch schlagende Herz in eine eisgekühlte Lösung aus 7o mM KCl, 2o mM Imidazol und 2o mM EGTA (Äthylenglycol-bis (ß-amino-äthyläther) N,N-tetraessigsäure) (pH 7.o) gelegt.
Nach Entfernung von Fett und Resten von Blutgefäßen wurde das Herz in toto, nach Präparation dann linker (einschließlich Septum) und rechter Ventrikel getrennt gewogen. Alle Proben zur Bestimmung des Isoenzymmusters des Myosins wurden bis zur weiteren Verarbeitung in flüssigem Stickstoff aufbewahrt.
Für die Elektrophorese wurde ein Viertel des linken bzw. die Hälfte des rechten Ventrikels verwendet. Dieser Teil wurde gewogen und mit dem dreifachen Volumen (v/w) einer eisgekühlten Lösung (4o mM $Na_4P_2O_7$ (pH 8.8), 1 mM 1,4 - Dithioerythritol, 5 mM EGTA) versetzt und darin mit einer Schere fein zerschnitten. Anschließend erfolgte die Extraktion in einer Schüttelmaschine (15 Min. bei O° C). Danach wurden die Proben bei 3° C 12 Min. mit 45oo UpM zentrifugiert. Vom Überstand wurden 1o µl mit 9o µl 87 % Glycerol sorgfältig vermischt. Von diesem Gemisch wurden 1o µl in eine Geltasche gegeben.

2.6.5. Färben des Gels

Das von den Glasplatten abgelöste Gel wurde mit einer Coomassie-Blue-R-25o-Lösung (o.125 g Coomassie Blue R-25o gelöst in einer Lösung bestehend aus 1o ml Methanol, 35 ml Essigsäure, 455 ml H_2O) bei 7o° C zwei Stunden angefärbt.

Die Entfärbung des Gels erfolgte über mehrere Tage in mehrmals erneuerter 7 % Essigsäure.

2.6.6. Auswertung des Gels

Das Gel wurde nach ausreichender Entfärbung mit einem Quick Scan Densitometer (DESAGA, Heidelberg) densitometrisch ausgewertet. Jede Probe auf dem Gel wurde an mindestens zwei verschiedenen Stellen gemessen.
Zur Bestimmung des relativen Anteils der Komponenten am Absorptionsprofil wurde jeweils die Höhe der einzelnen Komponentenmaxima auf dem Densitogramm gemessen und in Prozentwerte umgerechnet (vgl. 4.3.). Aus allen Densitogrammen einer Probe wurde der Mittelwert für die einzelnen Komponenten errechnet und für die weitere statistische Auswertung verwendet.

2.7. Statistik

2.7.1. Verfahren und Tests

Die Meßergebnisse wurden in der Regel als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung angegeben. Bei statistischen Vergleichen wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5 % als signifikant bezeichnet.
Allgemeine Anweisungen und Anleitungen zur Auswahl und Anwendung der im folgenden genannten Testverfahren wurde aus SACHS, Angewandte Statistik (1974) entnommen.
Die Prüfung auf Nicht-Normalität wurde mit zwei verschiedenen Verfahren durchgeführt: Mit einem einfachen Test von DAVID et al. (1954) und einem aufwendigeren, sogenannten W-Test von SHAPIRO und WILK (1965). Die Gleichheit zweier Varianzen wurde mit dem sogenannten F-Test, die mehrerer Varianzen nach einem von BARTLETT (1937a; 1937b) beschriebenen Verfahren geprüft. Der Vergleich zweier Mittelwerte

normalverteilter Stichproben erfolgte mit den beiden Modifikationen des Student-t-Tests für gleiche und ungleiche Varianzen (WELCH, 1937 und 1947). Nicht normalverteilte Stichproben wurden mit dem U-Test von Wilcoxan, Mann und Whitney (MANN und WHITNEY, 1947) untersucht.
Multiple Vergleiche von Mittelwerten normalverteilter Stichproben gleicher Varianz erfolgte mittels einfacher Varianzanalyse und Scheffé-Test (SCHEFFE, 1953). Multiple Vergleiche von Mittelwerten nicht normalverteilter Stichproben und normalverteilten ungleicher Varianz erfolgte mit dem U-Test.

3. Ergebnisse

3.1. Einfluß von Schwimmen auf den Blutdruck

3.1.1. Schwimmprogramm mit 15 Wochen alten Tieren

Nach dem Konditionierungsprogramm und der Bestimmung der Blutdruckausgangswerte (vgl. 2.4.2. und 2.4.3.) wurden für das Schwimmprogramm je 16 männliche, 15 Wochen alte SHR und gleichaltrige Wistar-Ratten in je ein Schwimm- und ein Kontrollkollektiv eingeteilt.
Die Blutdruckmessungen erfolgten in den beiden Schwimmkollektiven alle 3 - 4 Tage jeweils vormittags vor dem Schwimmprogramm, in den Kontrollkollektiven ebenfalls vormittags, jedoch alle 6 - 8 Tage.
Während des Schwimmprogramms starb eine Wistar-Ratte.

3.1.1.1. Spontanhypertensive Ratten

Die Ergebnisse der Blutdruckmessung für SHR des Schwimmkollektivs zeigt Abb. 3. Jedes Kreuz gibt den Blutdruck eines einzelnen Tieres an. Dieser stellt wiederum den Mittelwert aus in der Regel drei in Abständen von ca. 6o s hintereinander durchgeführten einzelnen Messungen dar (vgl.2.4.3.). Ergaben zwei oder drei Blutdruckmessungen den gleichen Wert, so sind sie trotzdem nur durch ein Kreuz in Abb. 3 aufgeführt. Die Spannweite dieser Einzelmessungen betrug für SHR des Schwimm- und Kontrollkollektivs durchschnittlich 5 mm Hg.

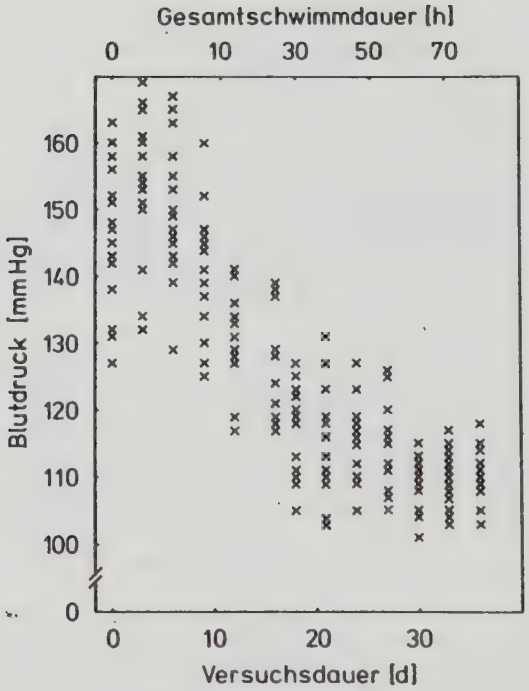


Abb. 3 Einfluß von Schwimmen auf den "systolischen" Blutdruck von SHR.
Blutdruckmittelwerte einzelner Tiere (x) aus jeweils drei in Abständen von ca. 6o s hintereinander durchgeführten Messungen.

Mittelwerte und Standardabweichungen der Blutdruckwerte sind in Abb. 4 dargestellt. Die gerasterte Fläche gibt den Mittelwert ± Standardabweichung des Kontrollkollektivs an, der sich aus sämtlichen über den Versuchszeitraum gemessenen Blutdruckwerten der Kontrolltiere errechnet (137 ± 18 mm Hg). Dies ist gerechtfertigt, da mit keinem statistischen Test ein auch nur

annähernd signifikanter Unterschied zwischen Einzel- oder Mittelwerten während des Versuchszeitraums nachgewiesen werden konnte, und der Blutdruck der Kontrolltiere somit als konstant angesehen werden kann. Die höhere Standardabweichung des Kontrollkollektivs, verglichen mit der des Schwimmkollektivs, kann auf die Zuteilung von SHR, die nach dem Konditionierungsprogramm einen Blutdruck von weniger als 13o mm Hg aufwiesen, zurückgeführt werden.

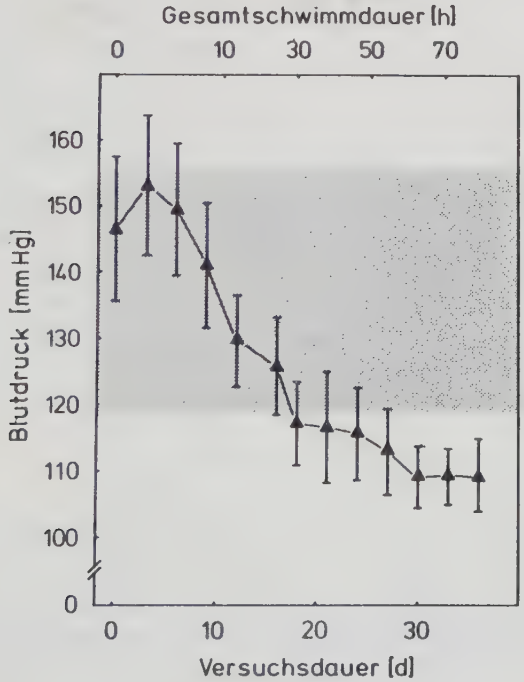


Abb. 4 Einfluß von Schwimmen auf den "systolischen" Blutdruck von SHR (▲). Die gerasterte Fläche gibt Mittelwert ± Standardabweichung des Kontrollkollektivs an.

Der schon in Abb. 3 erkennbare Blutdruckabfall wird durch die Darstellung der Mittelwerte noch deutlicher. Von 147 ± 11 mm Hg stieg der Blutdruck kurzfristig an und fiel dann kontinuierlich auf einen Endwert von 1o9 ± 5 mm Hg ab. Bereits nach 12 Tagen war dieser Abfall gegenüber dem Ausgangswert ($P < o.oo1$), nach 16 Tagen gegenüber dem Kontrollkollektiv ($P < o.o5$) signifikant. Alle später gemessenen Blutdruckwerte des Schwimmkollektivs waren gegenüber Ausgangswert und Kontrollkollektiv signifikant ($P < o.oo1$) vermindert. Die Streuung der Blutdruckwerte der SHR des Schwimmkollektivs nahm über den Versuchszeitraum signifikant ($P < o.o2$) von 11 mm Hg auf 5 mm Hg ab. Aufgrund der höheren Streuung zu Beginn des Programms sind die Tiere für Abb. 5 entsprechend ihrem Ausgangsblutdruck in zwei gleich große Gruppen aufgeteilt worden: Eine Gruppe mit Blutdruckwerten zwischen 127 und 147 mm Hg und eine mit Werten zwischen 148 und 163 mm Hg. Nur die ersten beiden Werte sind voneinander signifikant ($P < o.oo1$, $P < o.o2$) verschieden. Alle weiteren zeigen keinen statistischen Unterschied.
Die höheren Blutdruckwerte waren also bereits nach wenigen Tagen des Schwimmprogramms bzw. nach ca. 5 Stunden Gesamtschwimmzeit auf die Werte der Gruppe mit den niedrigeren Ausgangswerten gefallen.

3.1.1.2. Wistar-Ratten

Wistar-Ratten wurden einem Schwimmprogramm unterworfen, um im Vergleich zu SHR den Einfluß einer bestehenden Hypertonie auf eventuelle Trainingseffekte beurteilen zu können.
Die Blutdruckwerte einzelner Tiere des Schwimmkollektivs sind in Abb. 6 aufgeführt. Ergaben mehrere Messungen den gleichen Blutdruckwert, so wurden sie nur durch ein Kreuz dargestellt. Die durchschnittliche Spannweite eines einzelnen Blutdruckwertes (in der Regel drei Einzelmessungen im Abstand von ca. 6o s) betrug bei Wistar-Ratten des Versuchs- und Kontrollkollektivs 3 mm Hg im Vergleich zu 5 mm Hg bei SHR.

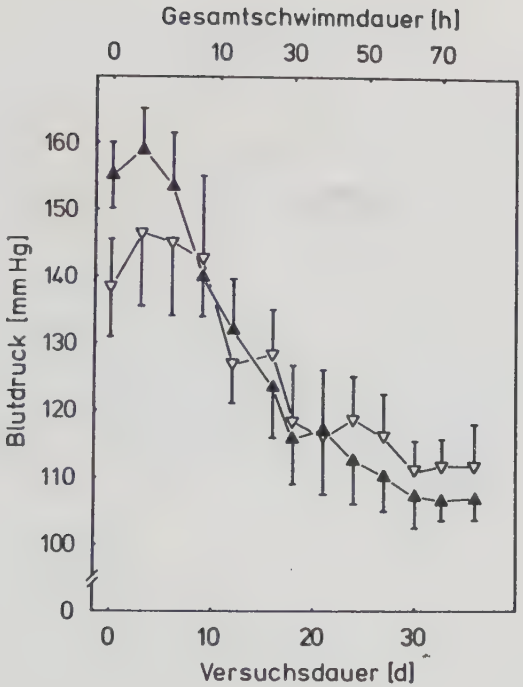


Abb. 5 Einfluß von Schwimmen auf den "systolischen" Blutdruck von SHR mit einem Ausgangsblutdruck zwischen 127 und 147 mm Hg (▽) bzw. 148 und 163 mm Hg (▲).

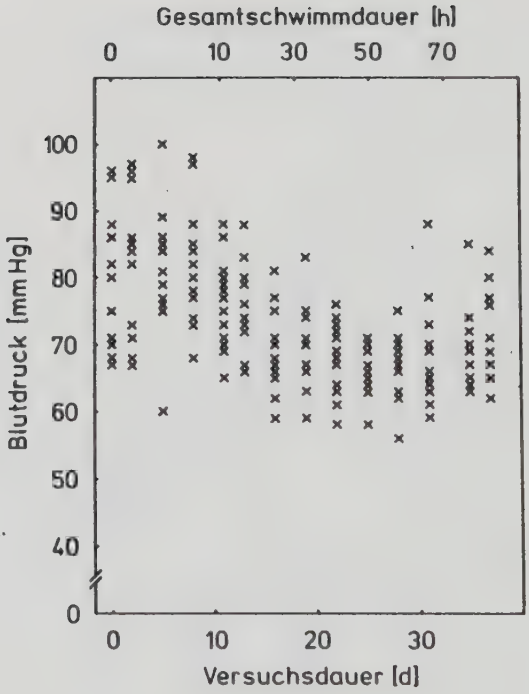


Abb. 6 Einfluß von Schwimmen auf den "systolischen" Blutdruck von Wistar-Ratten.
Blutdruckmittelwerte einzelner Tiere (x) aus jeweils drei in Abständen von ca. 6o s hintereinander durchgeführten Messungen.

Mittelwert und Standardabweichung der Blutdruckwerte sind in Abb. 7 dargestellt. Die gerasterte Fläche gibt den Mittelwert ± Standardabweichung des Kontrollkollektivs (82 ± 9 mm Hg) an.

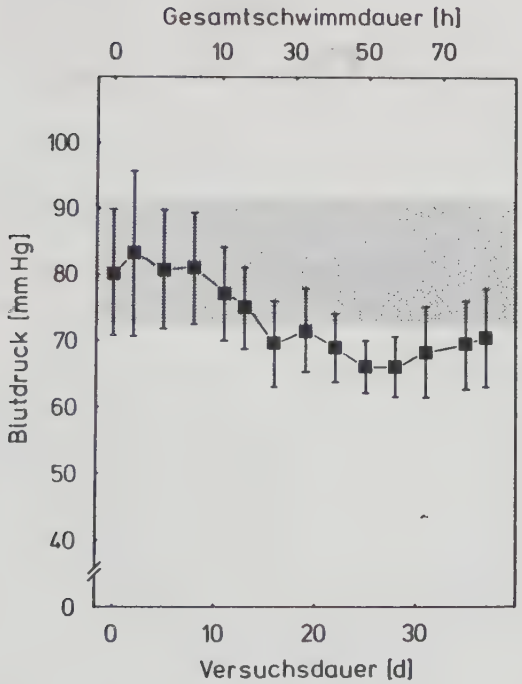


Abb. 7 Einfluß von Schwimmen auf den "systolischen" Blutdruck von Wistar-Ratten (■). Die gerasterte Fläche gibt Mittelwert ± Standardabweichung des Kontrollkollektivs an.

Auch bei den Wistar-Ratten des Kontrollkollektivs konnte wie bei den SHR kein auch nur annähernd signifikanter Unterschied zwischen Einzel- oder Mittelwerten während des Versuchszeitraums nachgewiesen werden. Der Blutdruck der Kontrolltiere kann somit als konstant angesehen werden. Daher ist es auch gerechtfertigt, einen Mittelwert aus sämtlichen über den Versuchszeitraum gemessenen Blutdruckwerten zu errechnen.
Der Blutdruck der Wistar-Ratten des Schwimmkollektivs nahm von 8o ± 1o mm Hg zunächst während 25 Tagen auf 66 ± 4 mm Hg ab ($P < o.oo1$) und stieg dann wieder auf einen Endwert von 7o ± 7 mm Hg an. Der Blutdruckabfall war gegenüber dem Kontrollkollektiv nach 13 Tagen ($P < o.o5$) und gegenüber dem Ausgangswert nach 16 Tagen ($P < o.oo5$) statistisch signifikant. Alle später gemessenen Blutdruckwerte waren gegenüber Ausgangswert ($P < o.o1$) und Kontrollkollektiv ($P < o.oo5$) signifikant vermindert. Die Abnahme in der Streuung (Varianz) war dagegen nicht signifikant (vgl. 3.1.1.1.).

3.1.2. Schwimmprogramm mit 9 Monate alten Tieren

Für das zweite Schwimmprogramm wurden 5 männliche SHR und 7 männliche Wistar-Ratten, die 9 Monate alt waren, verwendet. Sie schwammen zusammen mit anderen Tieren, so daß wieder eine Belegung von ca. 32 Tieren im Becken erreicht wurde. Die Blutdruckmessung erfolgte im Abstand von 3 - 8 Tagen. Die durchschnittliche Spannweite eines einzelnen Blutdruckmeßwertes (in der Regel drei Einzelmessungen im Abstand von ca. 6o s) betrug bei SHR und Wistar-Ratten 5 mm Hg.
Da Tiere dieses Alters nicht über den Handel zu beziehen sind, war es nicht möglich, auch eine Kontrollgruppe mit einer ausreichenden Anzahl von Tieren aufzustellen. Dies beeinträchtigt die Aussage des Versuchs jedoch nicht, da wegen ihres Alters eine wesentliche Änderung des Blutdrucks bei beiden Kontrollkollektiven während des Versuchszeitraums nicht mehr zu erwarten war. Für die statistischen Berechnungen wurden daher

die Ausgangswerte der Tiere in den beiden Schwimmkollektiven verwendet. Auf eine Darstellung der Einzelwerte wurde aufgrund der geringen Zahl der Tiere verzichtet.

3.1.2.1. Spontanhypertensive Ratten

Die SHR hatten einen Blutdruck von 178 ± 8 mm Hg zu Beginn des Programms, der signifikant ($P < 0.001$) höher war als der der 15 Wochen alten SHR. Umso erstaunlicher ist es, daß der Blutdruck schon nach drei Tagen signifikant ($P < 0.005$) gefallen war. Er erreichte am Ende des Schwimmprogramms einen Wert von 125 ± 11 mm Hg. Damit war der Blutdruck der 9 Monate alten Tiere immer noch signifikant höher ($P < 0.05$) als der der 15 Wochen alten SHR (Abb. 8).
Kurz vor Beendigung des Schwimmprogramms ertranken zwei Tiere.

3.1.2.2. Wistar-Ratten

Auch bei den 9 Monate alten Wistar-Ratten konnte durch das Schwimmprogramm der Blutdruck signifikant ($P < 0.02$) vermindert werden. Er fiel von 89 ± 14 mm Hg auf 7o ± 5 mm Hg. Er erreichte damit den gleichen Endwert wie bei den 15 Wochen alten Wistar-Ratten (Abb. 9).
Drei Tiere verstarben im Verlauf des Schwimmprogramms.

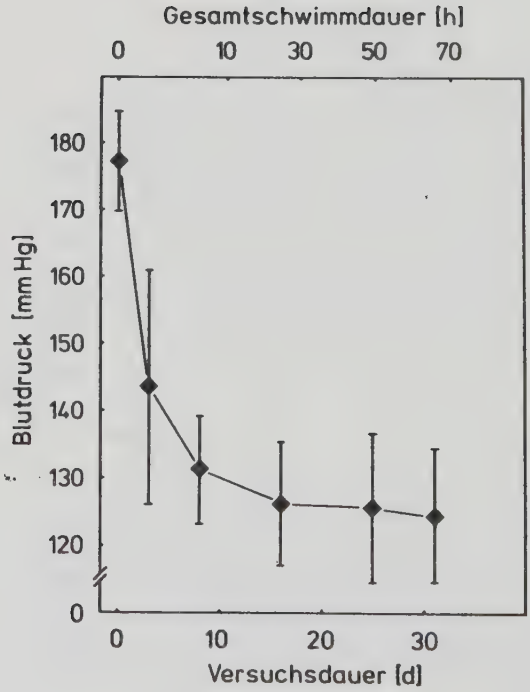


Abb. 8 Einfluß von Schwimmen auf den "systolischen" Blutdruck von SHR (◆).(9 Monate alte Tiere)

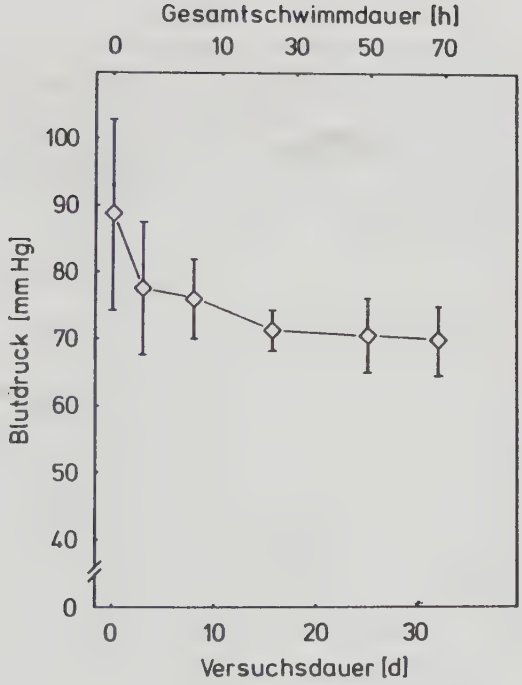


Abb. 9 Einfluß von Schwimmen auf den "systolischen" Blutdruck von Wistar-Ratten (◇). (9 Monate alte Tiere)

3.2. Einfluß von Aggressionsstress auf den Blutdruck

3.2.1. Versuchsablauf

Für das Programm wurden 8 männliche, 15 Wochen alte SHR und gleichaltrige Wistar-Ratten nach dem Konditionierungsprogramm und der Bestimmung der Blutdruckausgangswerte in je ein Versuchs- und ein Kontrollkollektiv eingeteilt. In beiden Versuchskollektiven erfolgte die Blutdruckmessung durchschnittlich alle 7 Tage jeweils vormittags vor dem Versuchsprogramm. Aufgrund der Ergebnisse aus dem ersten Schwimmprogramm, konnten wir uns auf 3 Messungen in den Kontrollkollektiven beschränken, die zu Beginn, in der Mitte und gegen Ende des Versuchszeitraums erfolgten.

3.2.2. Spontanhypertensive Ratten

In Abb. 1o sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Blutdruckwerte dargestellt. Die gerasterte Fläche entspricht dem Mittelwert $\pm$ Standardabweichung des Kontrollkollektivs (142 $\pm$ 13 mm Hg). Eine solche Berechnung auf der Grundlage aller Einzelmessungen der Kontrolltiere ist gerechtfertigt, da auch hier, wie bei den oben genannten Kontrollkollektiven, kein signifikanter Unterschied zwischen Einzel- oder Mittelwerten über den Versuchszeitraum festgestellt werden konnte (vgl. 3.1.1.1. und 3.1.1.2.).
Da auch in diesem Fall SHR, die einen Ausgangsblutdruck unter 13o mm Hg aufwiesen, automatisch dem Kontrollkollektiv zugewiesen wurden - sie konnten aus Kostengründen nicht aussortiert werden - war der Mittelwert niedriger als der des Versuchskollektivs zu Beginn des Programms und die Standardabweichung größer. Die Spannweite der einzelnen Blutdruckwerte (in der Regel drei Einzelmessungen im Abstand von ca. 6o s) betrug bei den SHR des Versuchskollektivs durchschnittlich 8 mm Hg, im Kontrollkollektiv 5 mm Hg (vgl. 3.1.1.1.).

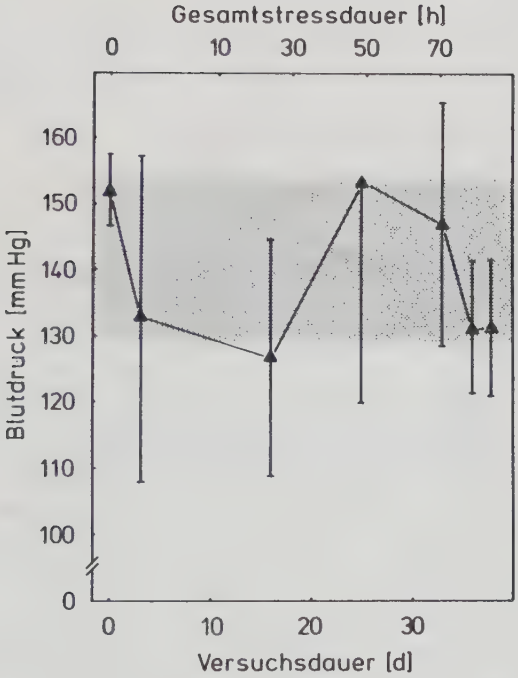


Abb. 1o Einfluß von Aggressionsstress auf den "systolischen" Blutdruck von SHR (▲). Die gerasterte Fläche gibt Mittelwert ± Standardabweichung des Kontrollkollektivs an.

Der Blutdruck fiel bereits nach drei Tagen von 152 ± 6 mm Hg auf 133 ± 25 mm Hg ab und erreichte mit 127 ± 18 mm Hg nach 16 Tagen seinen tiefsten Stand. Dieser Meßwert war gegenüber dem Ausgangswert signifikant ($P < o.o1$) vermindert. Die SHR des Schwimmkollektivs wiesen nach 16 Tagen einen Blutdruck von 126 ± 7 mm Hg auf. Nach 25 und 33 Tagen lag er wenig

über bzw. unter dem Ausgangswert, aber mit sehr großer Streuung. Inwieweit in diesem Fall eine Mittelwertberechnung überhaupt sinnvoll ist, bleibt fraglich.
Statistisch gesehen, waren die beiden letzten Meßwerte signifikant ($P < 0.01$) niedriger als der Ausgangsblutdruck; gegenüber dem Kontrollkollektiv konnte statistisch jedoch keine Veränderung nachgewiesen werden.

3.2.3. Wistar-Ratten

In Abb. 11 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt. Die gerasterte Fläche entspricht dem Mittelwert $\pm$ Standardabweichung des Kontrollkollektivs (84 $\pm$ 5 mm Hg). Auch hier war eine Berechnung auf der Grundlage aller gemessenen Blutdruckwerte gerechtfertigt, da keine signifikante Änderung des Blutdrucks nachzuweisen war, und der Blutdruck somit als konstant angesehen werden konnte (vgl. 3.1.1.2.). Die Spannweite der einzelnen Blutdruckwerte (in der Regel drei Einzelmessungen im Abstand von ca. 60 s) betrug bei den Wistar-Ratten des Versuchskollektivs 6 mm Hg, im Kontrollkollektiv 4 mm Hg (vgl. 3.1.1.2.).
Der Blutdruck stieg kurzfristig von 81 $\pm$ 5 mm Hg auf 90 $\pm$ 14 mm Hg an und blieb dann ziemlich konstant bei 85 bis 86 mm Hg bei nur kleiner Standardabweichung.
Erst bei der letzten Messung wurde mit 91 $\pm$ 7 mm Hg ein Wert erreicht, der sowohl gegenüber dem Ausgangswert ($P < 0.01$) als auch gegenüber dem Kontrollkollektiv ($P < 0.05$) signifikant erhöht war.

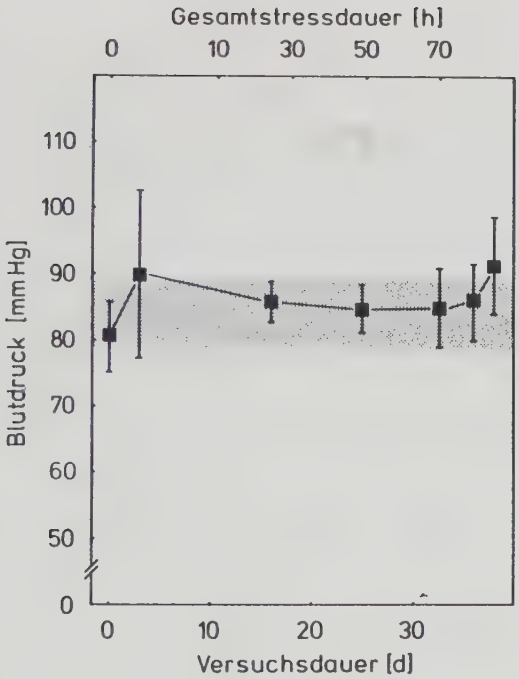


Abb. 11 Einfluß von Aggressionsstress auf den "systolischen" Blutdruck von Wistar-Ratten (■). Die gerasterte Fläche gibt Mittelwert ± Standardabweichung des Kontrollkollektivs an.

3.3. Einfluß einer Kombination von Schwimmen und Aggressionsstress auf den Blutdruck

3.3.1. Versuchsablauf

Das Schwimmprogramm und das Programm zur Erzeugung von Aggressionsstress wurden in einem weiteren Experiment zu einem Programm zusammengefaßt (vgl. 2.2. und 2.3.). Zeitplan und Ablauf entsprachen dem der einzelnen Programme. Für das Kombinationsprogramm wurden je 8 männliche, 15 Wochen alte SHR und gleichaltrige normotensive Wistar-Ratten anschließend an das Konditionierungsprogramm und die Bestimmung der Blutdruckausgangswerte (vgl. 2.4.2. und 2.4.3.) in je ein Versuchskollektiv eingeteilt. Da das Kombinationsprogramm und das Programm zur Erzeugung von Aggressionsstress parallel durchgeführt wurden, konnte auf zusätzliche Kontrollkollektive für das Kombinationsprogramm verzichtet werden. Im folgenden wird auf die Werte der Kontrollkollektive des Programms zur Erzeugung von Aggressionsstress verwiesen (vgl. 3.2.2.).
Bei der Durchführung des Kombinationsprogramms wurde vormittags stets mit dem Programm zur Erzeugung von Aggressionsstress begonnen.

3.3.2. Spontanhypertensive Ratten

In Abb. 12 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Blutdruckmessungen dargestellt. Die gerasterte Fläche entspricht Mittelwert $\pm$ Standardabweichung des Kontrollkollektivs (vgl. 3.2.2.). Die Spannweite der einzelnen Blutdruckwerte (in der Regel drei Einzelmessungen im Abstand von ca. 6o s) betrug 8 mm Hg im Versuchskollektiv.
Von einem Ausgangswert von 155 $\pm$ 9 mm Hg fiel der Blutdruck innerhalb von drei Tagen auf einen Wert von 117 $\pm$ 9 mm Hg ab, was verglichen mit dem Ausgangswert ($P < o.oo1$) und dem Kon-

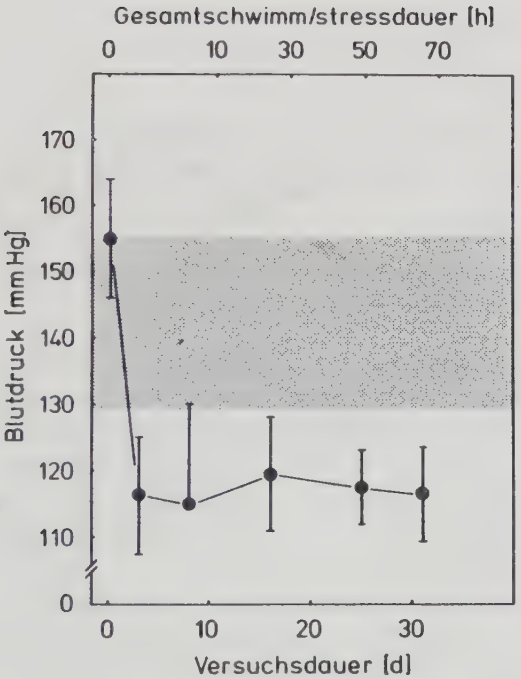


Abb. 12 Einfluß von Aggressionsstress und Schwimmen auf den "systolischen" Blutdruck von SHR (●). Die gerasterte Fläche gibt Mittelwert ± Standardabweichung des Kontrollkollektivs an.

trollkollektiv ($P < 0.001$) signifikant war. Da ein solch rapider und starker Blutdruckabfall bei einem Experiment mit SHR noch nicht beobachtet worden war, wurden die Tiere dieses Kollektivs zusätzlich von zwei anderen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe nochmals im Blindversuch gemessen. Beide kamen übereinstimmend zu annähernd den gleichen Ergebnissen. Während

des verbleibenden Versuchszeitraums fanden keine großen Veränderungen des Blutdrucks mehr statt. Der Blutdruck pendelte sich auf einen Wert von ca. 117 ± 8 mm Hg ein. Verglichen mit dem Ausgangswert und dem Kontrollkollektiv waren also alle nach 3 Tagen Versuchsdauer gemessenen Werte ebenfalls signifikant ($P < 0.001$) niedriger.
Diese Blutdruckwerte waren damit signifikant niedriger als die des SHR Kollektivs, bei dem nur aggressives Verhalten induziert wurde ($P < 0.001$); die Werte waren aber signifikant ($P < 0.05$) höher als die der SHR des Schwimmkollektivs (20-21 W.).

3.3.3. Wistar-Ratten

In Abb. 13 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Blutdruckmessungen dargestellt. Die gerasterte Fläche entspricht auch hier Mittelwert ± Standardabweichung des Kontrollkollektivs (vgl. 3.2.3.). Die Spannweite der einzelnen Blutdruckmessungen (in der Regel drei Einzelmessungen im Abstand von ca. 60 s) betrug im Versuchskollektiv durchschnittlich 5 mm Hg.
Wie bei den SHR erfolgte auch bei den Wistar-Ratten der Blutdruckabfall schneller als im Schwimmkollektiv. Verglichen mit Ausgangswert und Kontrollkollektiv war der Blutdruck nach 7 Tagen von 83 ± 4 mm Hg auf 76 ± 5 mm Hg signifikant ($P < 0.01$) gefallen. Er pendelte sich auf einen konstanten Wert von ca. 76 mm Hg ein, der bis zum Ende des Versuchszeitraums beibehalten wurde. Dieser war ebenfalls signifikant niedriger, verglichen mit Ausgangswert und Kontrollkollektiv ($P < 0.01$).
Auf der Grundlage der Blutdruckwerte kann man zwischen dem Schwimmprogramm und dem Kombinationsprogramm statistisch keinen Unterschied erkennen. Die Blutdruckwerte des Wistar-Ratten-Kollektivs, bei dem nur aggressives Verhalten induziert wurde, waren dagegen signifikant höher als die des Schwimm- bzw. Kombinationskollektivs ($P < 0.001$ bzw. $P < 0.02$).

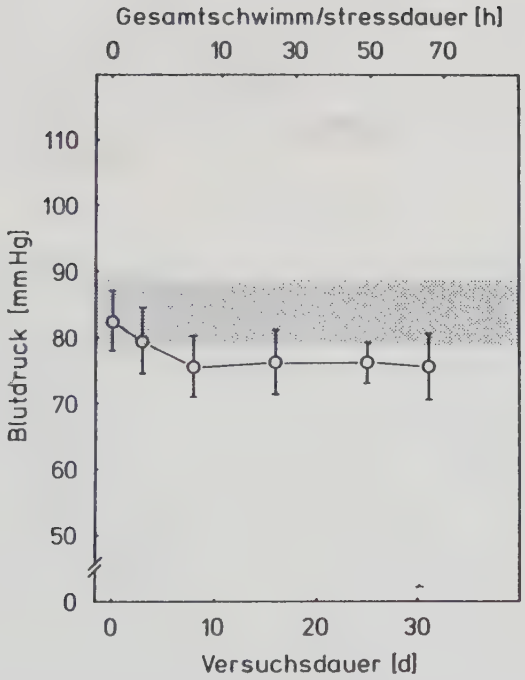


Abb. 13 Einfluß von Aggressionsstress und Schwimmen auf den "systolischen" Blutdruck von Wistar-Ratten (○). Die gerasterte Fläche gibt Mittelwert ± Standardabweichung des Kontrollkollektivs an.

3.4. Einfluß von Schwimmen auf das Isoenzymmuster von kardialem Myosin

3.4.1. Spontanhypertensive Ratten

Verfahren und Vorgehen sind unter 2.6. genau beschrieben. Ein angefärbtes Gel mit repräsentativen Proben zeigt Abb. 15. Densitometrische Profile sind in Abb. 14 wiedergegeben. Es handelt sich hier um den mit einem Computerprogramm simulierten Kurvenverlauf (vgl. 4.3.).

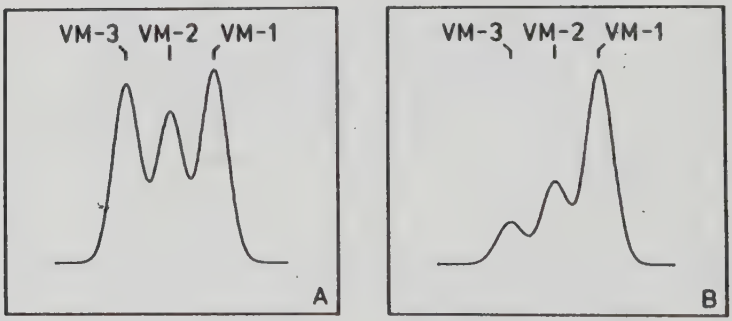


Abb. 14 Simulation des Densitogramms eines elektrophoretisch aufgetrennten repräsentativen linken Ventrikels von SH-Kontrollen (A) und SHR des Schwimmkollektivs (B).

Für die Elektrophorese wurden die linken und rechten Ventrikel verwendet. Auf eine Auftrennung der Vorhöfe wurde in diesem Zusammenhang verzichtet (vgl. hierzu BUKHARI und RUPP, 1983). Die Veränderungen in der Isoenzymzusammensetzung sind quantitativ in Abb. 17 und Abb. 18 dargestellt.

Im Versuchs- und Kontrollkollektiv unterschieden sich linker und rechter Ventrikel bezüglich ihrer VM-1 und VM-3 Anteile signifikant ($P < o.oo1$). Im Versuchskollektiv war der VM-1 Anteil im linken und rechten Ventrikel signifikant ($P < o.oo1$) höher als im Kontrollkollektiv.
Weitere statistische Vergleiche sind unter 5.2. aufgeführt.

3.4.2. Wistar-Ratten

Ein angefärbtes Gel mit repräsentativen Proben ist in Abb. 15 wiedergegeben.

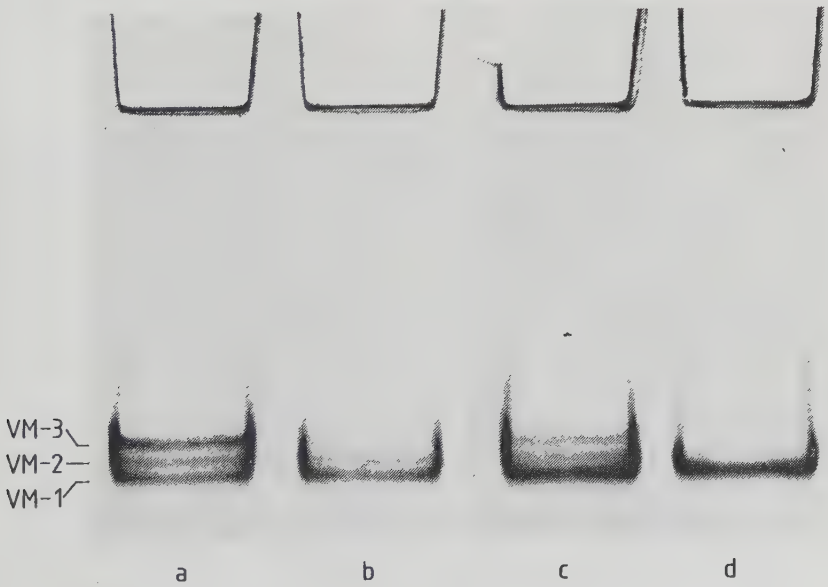


Abb. 15 Pyrophosphat Originalgel nach entsprechender Anfärbung.
SH-Kontrollen (a), SHR des Schwimmkollektivs (b), Wistar-Kontrollen (c), Wistar-Ratten des Schwimmkollektivs (d).

Ein für Wistar-Ratten charakteristisches Densitogramm (Computersimulation, vgl. 4.3.) zeigt Abb. 16.

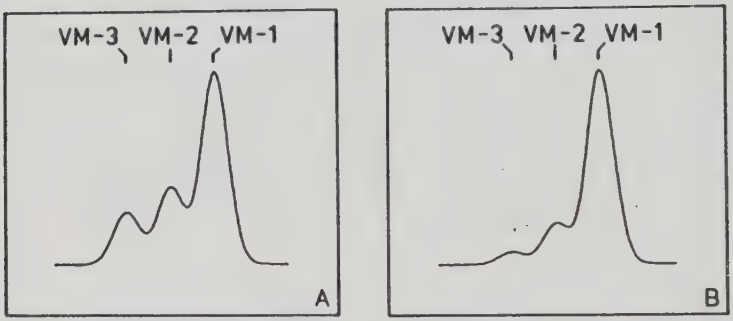


Abb. 16 Simulation des Densitogramms eines elektrophoretisch aufgetrennten repräsentativen linken Ventrikels von Wistar-Kontrollen (A) und Wistar-Ratten des Schwimmkollektivs (B)

Bei der Auswertung konnten für den rechten Ventrikel nur ungefähre Angaben gemacht werden, da bei 6 von 14 Proben kein VM-3 bzw. VM-2 als Einzelkomponente des Densitogramms ausreichend gut aufgelöst werden konnte.
Alle Isoenzympopulationen sind, nach Isoenzymen getrennt, in Abb. 17 und Abb. 18 dargestellt.
Linker und rechter Ventrikel unterschieden sich in beiden Kollektiven bezüglich ihrer VM-1 und VM-3 Anteile signifikant ($P < 0.01$). Im Versuchskollektiv war der Anteil von VM-1 im linken und rechten Ventrikel signifikant höher als im Kontrollkollektiv ($P < 0.001$).
Weitere statistische Vergleiche mit Ergebnissen aus den anderen Programmen sind unter 5.2. aufgeführt.

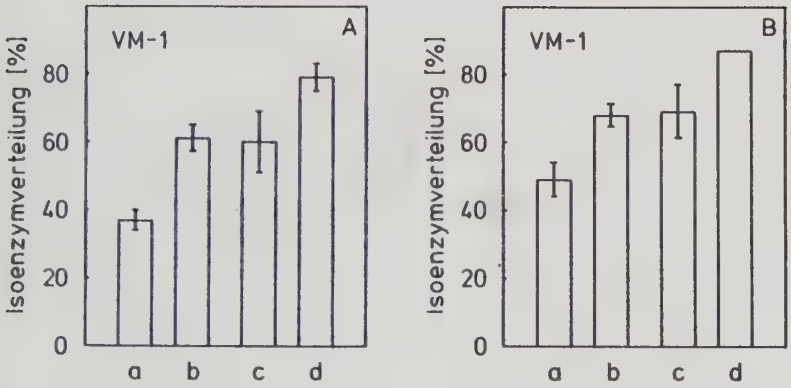


Abb. 17 Relativer Anteil des ventrikulären Myosins (VM) 1 an der Gesamtzusammensetzung der Myosinisoenzyme.

(A) Linker Ventrikel:

(a) SH-Kontrollen (n=12; 32 Einzeldensitogramme)
(b) SHR des Schwimmkollektivs (n=16; 43 Einzeldensitogramme)
(c) Wistar-Kontrollen (n=14; 46 Einzeldensitogramme)
(d) Wistar-Ratten des Schwimmkollektivs (n=14; 42 Einzeldensitogramme)

(B) Rechter Ventrikel

(a) SH-Kontrollen (n=12; 33 Einzeldensitogramme)
(b) SHR des Schwimmkollektivs (n=16; 41 Einzeldensitogramme)
(c) Wistar-Kontrollen (n=14; 31 Einzeldensitogramme)
(d) Wistar-Ratten des Schwimmkollektivs (n=14; 29 Einzeldensitogramme)

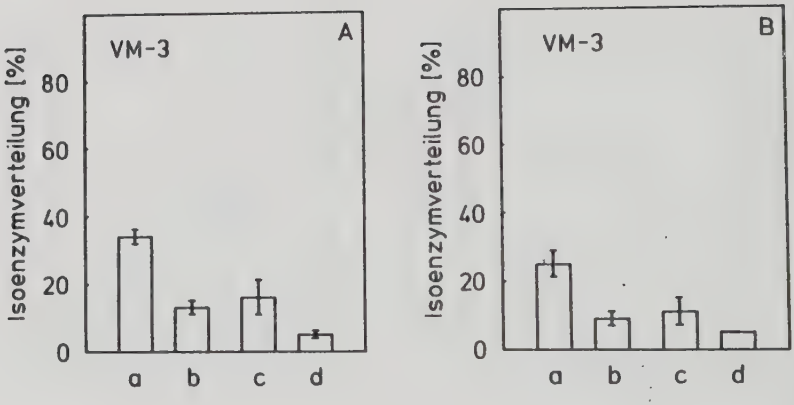


Abb. 18 Relativer Anteil des ventrikulären Myosins (VM) 3 an der Gesamtzusammensetzung der Myosinisoenzyme.

Linker (A) und rechter (B) Ventrikel.

Gliederung wie in der Legende zur Abb. 17 beschrieben.

3.5. Einfluß von Aggressionsstress auf das Isoenzymmuster von kardialem Myosin

3.5.1. Spontanhypertensive Ratten

Verfahren und Vorgehen sind unter 2.6. genau beschrieben. Ein Ausschnitt aus einem angefärbten Gel mit repräsentativen Proben zeigt Abb. 2o. In Abb. 19 sind charakteristische Absorptionsprofile (Computersimulationen, vgl. 4.3.) von 2o - 21 Wochen alten SHR wiedergegeben. Abb. 24 zeigt dagegen ein simuliertes repräsentatives Densitogramm von 15 Wochen alten SHR.

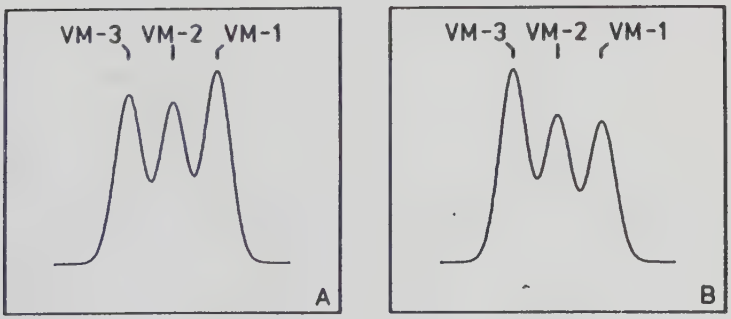


Abb. 19 Simulation des Densitogramms eines elektrophoretisch aufgetrennten repräsentativen linken Ventrikels von SH-Kontrollen (A) und SHR des Stresskollektivs (B) (2o - 21 Wochen alt).

Die quantitative Auswertung der Isoenzyme des linken Ventrikels ist in Abb. 22 und Abb. 23 dargestellt.
In nur 5 1/2 Wochen erfolgte bei den beiden Kontrollkollektiven (15 Wochen und 2o - 21 Wochen) eine signifikante ($P < o.oo1$)

Abnahme der VM-1 Konzentration bzw. signifikante ($P < o.oo1$) Zunahme der VM-3 Konzentration. Im Versuchskollektiv war der VM-1 Anteil signifikant ($P < o.o1$) niedriger als im gleichaltrigen Kontrollkollektiv.
Weitere statistische Vergleiche mit Ergebnissen aus den anderen Programmen sind unter 5.2. aufgeführt.

3.5.2. Wistar-Ratten

Ein Ausschnitt aus einem angefärbten Gel mit repräsentativen Proben zeigt Abb. 2o.

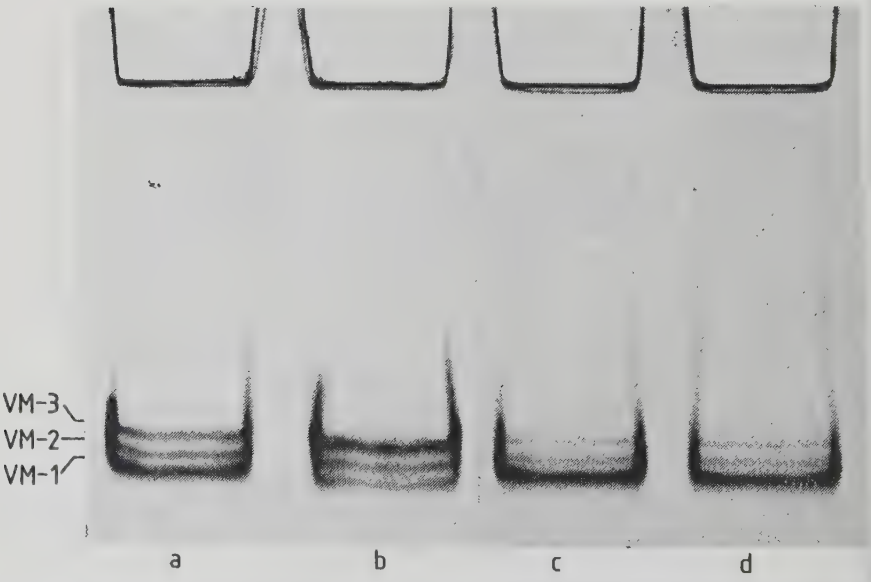


Abb. 2o Pyrophosphat Originalgel nach entsprechender Anfärbung.
SH-Kontrollen (a), SHR des Stresskollektivs (b), Wistar-Kontrollen (c), Wistar-Ratten des Stresskollektivs (d).

In Abb. 21 sind die mit dem Computerprogramm (vgl. 4.3.) simulierten repräsentativen Densitogramme von 2o-21 Wochen alten Wistar-Ratten abgebildet. Abb. 24 zeigt dagegen ein charakteristisches Absorptionsprofil von 15 Wochen alten Wistar-Ratten.

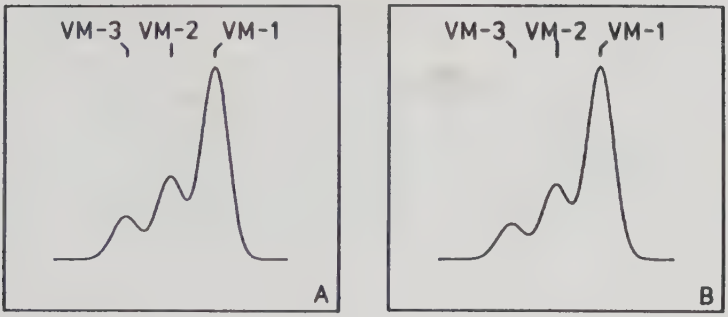


Abb. 21 Simulation des Densitogramms eines elektrophoretisch aufgetrennten repräsentativen linken Ventrikels von Wistar-Kontrollen (A) und Wistar-Ratten des Stresskollektivs (B) (2o-21 Wochen alt).

Im Gegensatz zu den SHR konnte in den beiden Kontrollkollektiven (15 Wochen und 2o-21 Wochen) bezüglich ihrer VM-1 und VM-3 Anteile kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die gleichaltrigen Versuchs- und Kontrollkollektive unterschieden sich statistisch ebenfalls nicht signifikant in ihren VM-1 und VM-3 Anteilen (Abb. 22 und Abb. 23).
Weitere statistische Vergleiche mit Ergebnissen aus den anderen Programmen sind unter 5.2. aufgeführt.

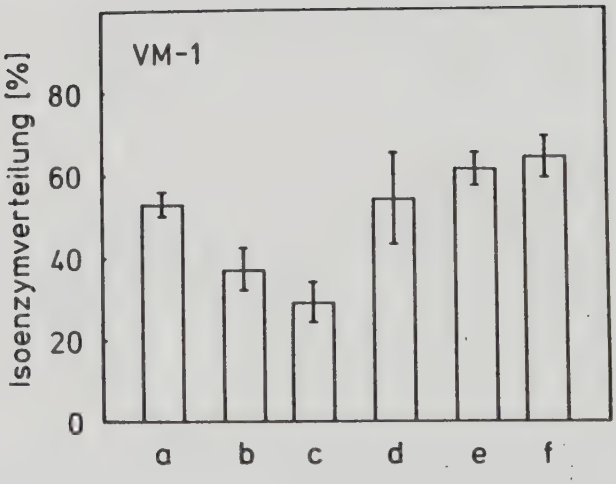


Abb. 22 Relativer Anteil des ventrikulären Myosins (VM) 1 an der Gesamtzusammensetzung der Myosinisoenzyme des linken Ventrikels.
(a) SH-Kontrollen (15 Wochen; n=8; 19 Einzeldensitogramme)
(b) SH-Kontrollen (2o-21 Wochen; n=7; 22 Einzeldensitogramme)
(c) SHR des Stresskollektivs (2o-21 Wochen; n=7; 17 Einzeldensitogramme)
(d) Wistar-Kontrollen (15 Wochen; n=7; 18 Einzeldensitogramme)
(e) Wistar-Kontrollen (2o-21 Wochen; n=7; 17 Einzeldensitogramme)
(f) Wistar-Ratten des Stresskollektivs (2o-21 Wochen; n=7; 17 Einzeldensitogramme).

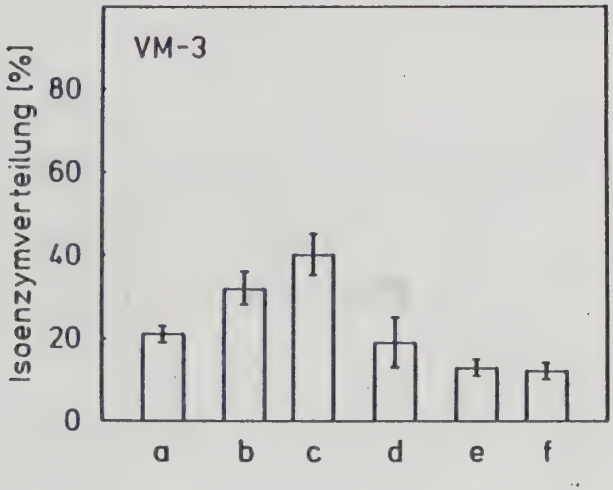


Abb. 23 Relativer Anteil des ventrikulären Myosins (VM) 3 an der Gesamtzusammensetzung der Myosinisoenzyme des linken Ventrikels.

Gliederung wie in der Legende zur Abb. 22 beschrieben.

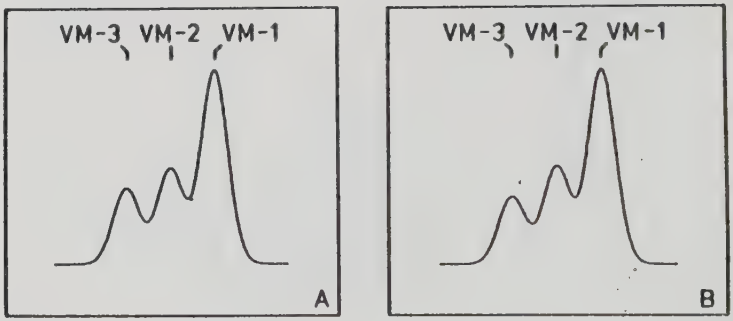


Abb. 24 Simulation des Densitogramms eines elektrophoretisch aufgetrennten repräsentativen linken Ventrikels von SH-Kontrollen (A) und Wistar-Kontrollen (B) (15 Wochen alt).

3.6. Einfluß einer Kombination von Schwimmen und Aggressionsstress auf das Isoenzymmuster von kardialem Myosin

3.6.1. Spontanhypertensive Ratten

Verfahren und Vorgehen sind unter 2.6. genau beschrieben. Abb. 25 zeigt repräsentative simulierte Densitogramme (vgl. 4.3.).

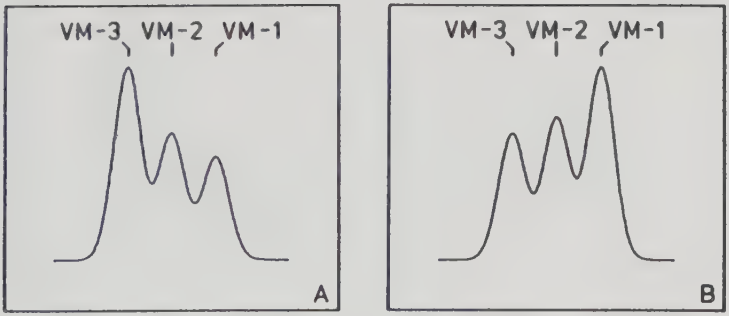


Abb. 25 Simulation des Densitogramms eines elektrophoretisch aufgetrennten repräsentativen linken Ventrikels von SH-Kontrollen (A) und SHR des Kombinationskollektivs (B).

Die in Abb. 27 angegebenen Werte für die Zusammensetzung der Isoenzymmuster stammen nicht von den Kollektiven des Kombinationsprogramms, deren Blutdruckwerte bereits unter 3.3. aufgeführt wurden, sondern von einem separat davon durchgeführten Kombinationsprogramm.
Die quantitative Auswertung ergab, daß sich Versuchs- und Kontrollkollektiv bezüglich ihrer VM-1 und VM-3 Anteile sig-

nifikant ($P < 0.001$) unterschieden. Sie entsprechen damit weitgehend den Ergebnissen des Schwimmprogramms.
Weitere statistische Vergleiche mit Ergebnissen aus den anderen Programmen sind unter 5.2. aufgeführt.

3.6.2. Wistar-Ratten

In Abb. 26 sind simulierte repräsentative Densitogramme dargestellt.

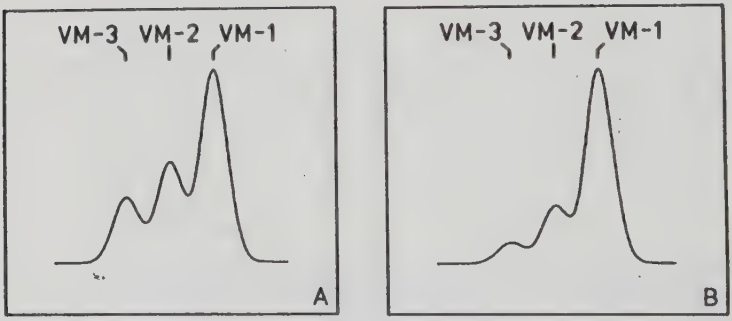


Abb. 26 Simulation des Densitogramms eines elektrophoretisch aufgetrennten repräsentativen linken Ventrikels von Wistar-Kontrollen (A) und Wistar-Ratten des Kombinationskollektivs (B).

Die in Abb. 27 angegebenen Werte für die Zusammensetzung der Isoenzymmuster stammen nicht von den Kollektiven des Kombinationsprogramms, deren Blutdruckwerte bereits unter 3.3. aufgeführt wurden, sondern von einem separat davon durchgeführten Kombinationsprogramm.
Versuchs- und Kontrollkollektiv unterschieden sich bezüglich ihrer VM-1 bzw. VM-3 Anteile signifikant ($P < 0.001$) von ein-

ander. Sie entsprechen damit weitgehend den Ergebnissen des Schwimmprogramms.
Weitere statistische Vergleiche mit Ergebnissen aus den anderen Programmen sind unter 5.2. aufgeführt.

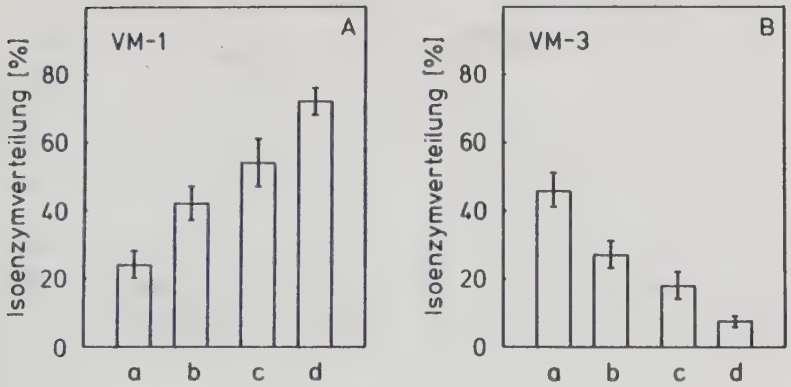


Abb. 27 Relativer Anteil des ventrikulären Myosins (VM) 1 (A) und 3 (B) an der Gesamtzusammensetzung der Myosinisoenzymmuster des linken Ventrikels.
(a) SH-Kontrollen (n=5; 12 Einzeldensitogramme)
(b) SHR des Kombinationskollektivs (n=8; 22 Einzeldensitogramme)
(c) Wistar-Kontrollen (n=6; 16 Einzeldensitogramme)
(d) Wistar-Ratten des Kombinationskollektivs (n=6; 15 Einzeldensitogramme)

Ein Teil der oben ausgewerteten Isoenzymprofile wurde dankenswerterweise von H. Rupp zusätzlich zur Verfügung gestellt.

3.7. Einfluß von Schwimmen und Aggressionsstress auf das Körpergewicht

3.7.1. Schwimmen

Das Körpergewicht wurde in regelmäßigen Abständen jeweils vormittags vor Beginn eines Experiments bei den Versuchs- und Kontrolltieren gemessen. Die Messung erfolgte auf 2 g genau.
Zu Beginn des Schwimmprogramms wog das SH-Kontrollkollektiv 2o5 ± 7 g, das Schwimmkollektiv 2o9 ± 7 g.
Das Schwimmkollektiv erreichte nach 4 Tagen 225 ± 7 g; dieses Gewicht wurde über die verbleibende Versuchsdauer nahezu konstant gehalten. Am Ende des Schwimmprogramms wogen die Tiere durchschnittlich 225 ± 1o g. Verglichen mit dem Gewicht nach 4 Tagen erfolgte somit keine signifikante Änderung mehr.
Das Kontrollkollektiv erreichte nach 4 Tagen einen vergleichbaren Wert von 23o ± 5 g. Nach über der Hälfte der Versuchsdauer war das Körpergewicht auf 277 ± 11 g und nach Abschluß des Programms auf 3o9 ± 15 g signifikant ($P < o.oo1$) gestiegen. Kontroll- und Schwimmkollektiv waren am Ende des Versuchs signifikant ($P < o.oo1$) verschieden.
Weitgehend ähnliche Resultate zeigten die Wistar-Ratten. Das Kontrollkollektiv wog zu Beginn 291 ± 1o g, das Schwimmkollektiv 292 ± 7 g. Das Schwimmprogramm führte im Versuchskollektiv zu einer Abnahme des Körpergewichts: Nach 13 Tagen betrug das Körpergewicht 269 ± 11 g, am Ende des Versuchszeitraums 268 ± 14 g.
Die Wistar-Ratten des Kontrollkollektivs verhielten sich ähnlich wie die SHR. Nach 13 Tagen hatten sie ein Gewicht von 312 ± 14 g erreicht, das bis zum Ende des Versuchszeitraums auf 351 ± 21 g anstieg.
Sowohl die Reduktion des Körpergewichts bei den Tieren des Versuchskollektivs wie die Zunahme bei den Kontrolltieren war signifikant ($P < o.oo1$), verglichen mit den Ausgangswerten. Die beiden Kollektive unterschieden sich nach 9 Tagen signifikant

($P < 0.001$) voneinander (Abb. 28).

Bei den 9 Monate alten Tieren führte das Schwimmprogramm zu einer signifikanten Reduktion des Körpergewichts. Das Körpergewicht der SHR nahm von 381 ± 13 g signifikant ($P < 0.001$) auf 313 ± 6 g ab, das der Wistar-Ratten nahm von 428 ± 50 g signifikant ($P < 0.05$) auf 348 ± 43 g ab (Abb. 29).

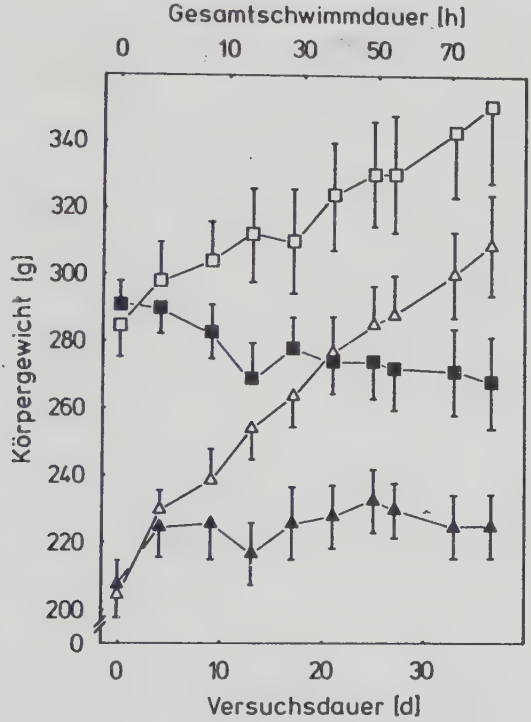


Abb. 28 Einfluß von Schwimmen auf das Körpergewicht von SHR und Wistar-Ratten im Vergleich zu untrainierten Kontrolltieren.
SH-Kontrollen (△), SHR des Versuchskollektivs (▲), Wistar-Kontrollen (□), Wistar-Ratten des Versuchskollektivs (■). (20 - 21 Wochen).

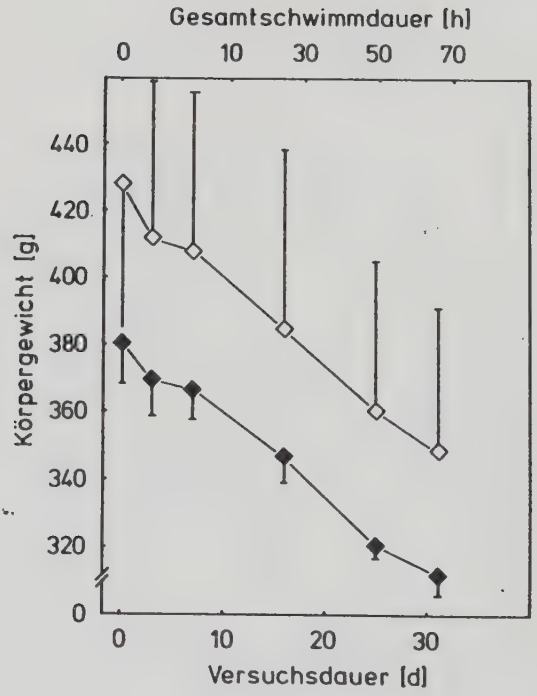


Abb. 29 Einfluß von Schwimmen auf das Körpergewicht von SHR des Versuchskollektivs (◆) und Wistar-Ratten des Versuchskollektivs (◇). (9 Monate).

3.7.2. Aggressionsstress

Das Körpergewicht wurde in regelmäßigen Abständen jeweils vormittags vor Beginn eines Experiments bei den Versuchs- und Kontrolltieren gemessen. Die Messung erfolgte auf 2 g genau. Die Körpergewichte des Versuchs- und Kontrollkollektivs lagen zu Beginn des Programms, das zu aggressivem Verhalten führte, signifikant ($P < 0.001$) über denen des Schwimmkollektivs. Das Kontrollkollektiv der SHR wog zu Beginn des Versuchs 274 $\pm$ 7 g, das Versuchskollektiv 266 $\pm$ 7 g. Das Körpergewicht des Versuchskollektivs stieg bis zum Ende des Versuchszeitraums nicht signifikant auf 274 $\pm$ 16 g an. Das Kontrollkollektiv wog nach Abschluß des Versuchszeitraums 328 $\pm$ 12 g.
Sowohl die Zunahme des Körpergewichts im Kontrollkollektiv als auch die Differenz zwischen Versuchs- und Kontrollkollektiv waren signifikant ($P < 0.001$).
Die Wistar-Ratten des Kontrollkollektivs wogen zu Beginn 319 $\pm$ 9 g, die des Versuchskollektivs 303 $\pm$ 8 g.
Die Tiere des Versuchskollektivs lagen mit 295 $\pm$ 12 g am Ende des Versuchszeitraums nicht signifikant unter dem Ausgangswert.
Die Kontrolltiere nahmen dagegen signifikant ($P < 0.005$) auf 354 $\pm$ 23 g an Gewicht zu. Der Unterschied zwischen Versuchs- und Kontrollkollektiv war ebenfalls signifikant ($P < 0.001$) (Abb. 30).

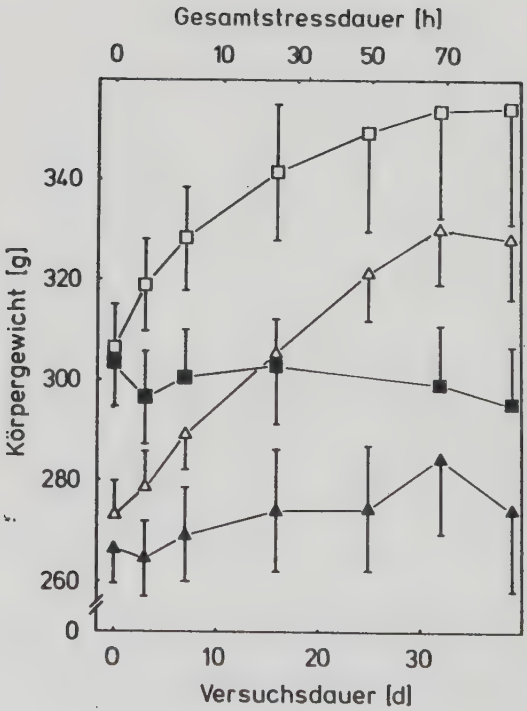


Abb. 3o Einfluß von Aggressionsstress auf das Körpergewicht von SHR und Wistar-Ratten im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren.
SH-Kontrollen (△), SHR des Versuchskollektivs (▲), Wistar-Kontrollen (□), Wistar-Ratten des Versuchskollektivs (■).

3.7.3. Kombination von Schwimmen und Aggressionsstress

Das Körpergewicht wurde in regelmäßigen Abständen jeweils vormittags vor Beginn eines Experiments bei den Versuchs- und Kontrolltieren gemessen. Die Messung erfolgte auf 2 g genau.
Da das Kombinationsprogramm und das Programm zur Erzeugung von Aggressionsstress gleichzeitig durchgeführt wurden, mußte für das Kombinationsprogramm keine zusätzliche Kontrollgruppe aufgestellt werden. Für die Kontrollkollektive und für die Statistik wurden die unter 3.7.2. angegebenen Werte genommen (vgl. Abb. 3o).
Die SHR des Versuchskollektivs wogen zu Beginn 272 $\pm$ 6 g und nahmen über den Versuchszeitraum signifikant ab. Nach 16 Tagen wogen sie noch 255 $\pm$ 5 g ($P < o.oo1$), am Ende des Versuchszeitraums 253 $\pm$ 8 g ($P < o.oo1$).
Die Wistar-Ratten des Versuchskollektivs nahmen ebenfalls signifikant ab. Ihr Körpergewicht reduzierte sich von 31o $\pm$ 13 g innerhalb von 16 Tagen auf 28o $\pm$ 18 g ($P < o.oo5$) und erreichte nach Abschluß der Versuchsdauer 271 $\pm$ 15 g ($P < o.oo1$). Das Körpergewicht der beiden Versuchskollektive war gegenüber dem der Kontrollkollektive (vgl. 3.7.2.) signifikant ($P < o.oo1$) vermindert (Abb. 31).

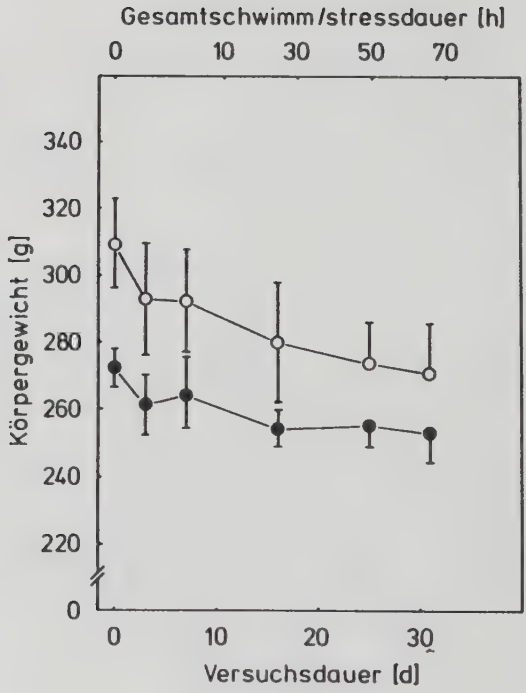


Abb. 31 Einfluß von Aggressionsstress und Schwimmen auf das Körpergewicht von SHR des Versuchskollektivs (●) und Wistar-Ratten des Versuchskollektivs (O).

3.8. Einfluß von Schwimmen und Aggressionsstress auf das Ventrikelgewicht

3.8.1. Spontanhypertensive Ratten

Das Gewicht des linken Ventrikels (einschließlich Septum) der 15 Wochen alten Kontrolltiere, die die Ausgangslage vor den verschiedenen Programmen widerspiegeln, betrug 785 ± 33 mg. Das linke Ventrikelgewicht der 2o - 21 Wochen alten SHR des Kontrollkollektivs des Schwimmprogramms belief sich auf 961 ± 77 mg; für das Schwimmkollektiv wurde 932 ± 59 mg errechnet.
Die 2o - 21 Wochen alten Versuchs- und Kontrollkollektive unterschieden sich nicht signifikant voneinander.
Das linke Ventrikelgewicht des Kontrollkollektivs des Programms zur Erzeugung von Aggressionsstress betrug 1o59 ± 41 mg, das des Versuchskollektivs lag bei 972 ± 41 mg.
Das Ventrikelgewicht des Versuchskollektivs war damit signifikant ($P < o.oo1$) niedriger als das des Kontrollkollektivs.
Das Ventrikelgewicht des Versuchskollektivs des Kombinationsprogramms betrug 1o36 ± 54 mg, das des Kontrollkollektivs 1o79 ± 59 mg.
Versuchs- und Kontrollkollektiv zeigten somit keinen signifikanten Unterschied.
Alle Versuchs- und Kontrollkollektive (2o - 21 Wochen alt) unterschieden sich signifikant im Ventrikelgewicht von dem der 15 Wochen alten Kontrolltiere ($P < o.oo1$).

3.8.2. Wistar-Ratten

Das Gewicht des linken Ventrikels (einschließlich Septum) der 15 Wochen alten Kontrolltiere, die die Ausgangslage vor den verschiedenen Programmen widerspiegeln, betrug 611 ± 54 mg; das der 2o - 21 Wochen alten Tiere des Kontrollkollektivs des Schwimmprogramms betrug 74o ± 62 mg. Das Ventrikelgewicht des Schwimmkollektivs belief sich auf 737 ± 51 mg.

Damit unterschieden sich die beiden 2o - 21 Wochen alten Kollektive nicht signifikant voneinander.
Das linke Ventrikelgewicht des Kontrollkollektivs des Programms zur Erzeugung von Aggressionsstress betrug 737 ± 36 mg, das des Versuchskollektivs 676 ± 51 mg.
Das Ventrikelgewicht des Versuchskollektivs war somit signifikant ($P < o.o2$) niedriger als das des Kontrollkollektivs.
Das linke Ventrikelgewicht des Versuchskollektivs des Kombinationsprogramms betrug 713 ± 8o mg, das des Kontrollkollektivs 742 ± 68 mg.
Versuchs- und Kontrollkollektiv waren somit nicht signifikant voneinander verschieden.
Alle 2o - 21 Wochen alten Versuchs- und Kontrollkollektive unterschieden sich signifikant ($P < o.oo1$) vom Ventrikelgewicht des 15 Wochen alten Kontrollkollektivs; Ausnahme: Stresskollektiv ($P < o.o5$).

Die oben genannten Werte sind in den Abb. 32, 33 und 34 gegen das Körpergewicht aufgetragen.
Der üblicherweise als Hypertrophie bezeichnete Quotient aus Herzgewicht (Ventrikelgewicht) und Körpergewicht wird unter 5.3. diskutiert.

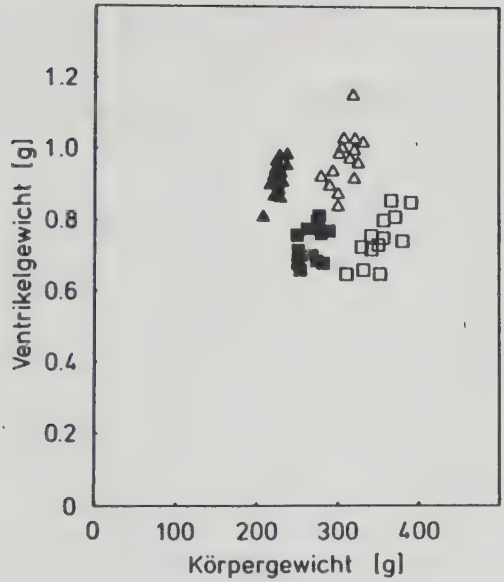


Abb. 32 Beziehung zwischen Körpergewicht und linkem Ventrikelgewicht (einschließlich Septum).
SH-Kontrollen (△), SHR des Schwimmkollektivs (▲), Wistar-Kontrollen (□), Wistar-Ratten des Schwimmkollektivs (■).

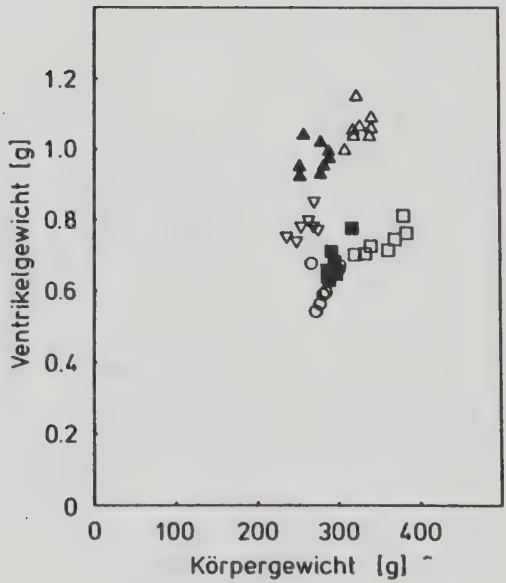


Abb. 33 Beziehung zwischen Körpergewicht und linkem Ventrikelgewicht (einschließlich Septum).
15 Wochen alte Tiere:
SH-Kontrollen (▽), Wistar-Kontrollen (○),
2o-21 Wochen alte Tiere:
SH-Kontrollen (△), SHR des Stresskollektivs (▲),
Wistar-Kontrollen (□) und Wistar-Ratten des Stresskollektivs (■).

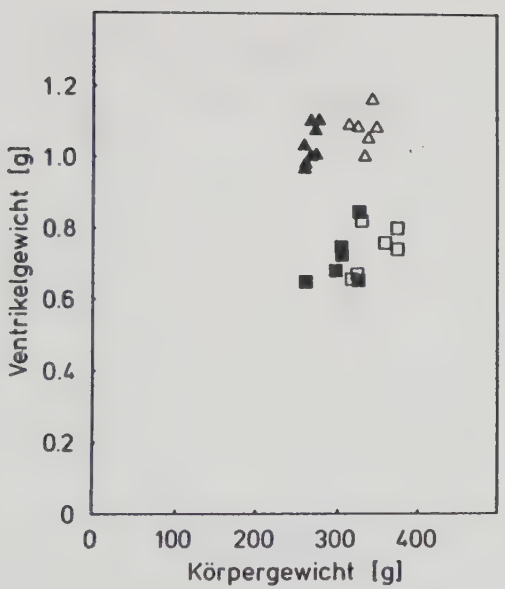


Abb. 34 Beziehung zwischen Körpergewicht und linkem Ventrikelgewicht (einschließlich Septum).
SH-Kontrollen (△), SHR des Kombinationskollektivs (▲), Wistar-Kontrollen (□), Wistar-Ratten des Kombinationskollektivs (■).

4. Diskussion - Methodenkritische Aspekte

4.1. Schwimmen und Aggressionsstress

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Auswirkungen stressarmer körperlicher Betätigung auf Blutdruck und Isoenzymmuster bei Ratten zu untersuchen. Als körperliche Betätigung wurde ein umfangreiches Schwimmprogramm gewählt.
Um eine optimale, möglichst stressarme Durchführung des Programms zu erreichen, entschieden wir uns in Auseinandersetzung mit der entsprechenden Literatur für die unter 2.2. genannten Bedingungen. Folgende Überlegungen waren dabei ausschlaggebend:
Um Kältestress oder auch nur eine Beeinträchtigung durch Auskühlung zu vermeiden, wurde die Wassertemperatur so gewählt, daß sie während des Schwimmprogramms in den Grenzen des Indifferenzbereichs (33 - 37° C) blieb.
Um eine möglicherweise als Stress zu bezeichnende Überbelastung der an Schwimmen nicht gewöhnten Tiere zu vermeiden, wurde die tägliche Schwimmdauer nur schrittweise gesteigert.

Um sicherzustellen, daß sich die Tiere auch tatsächlich einem S c h w i m m - Programm unterziehen mußten, haben wir die Bedingungen in Bezug auf die Zahl der Tiere pro Fläche so gewählt, daß kein einfaches Sich-treiben-lassen möglich war. Aus dem gleichen Grund war die Wassertiefe wesentlich. Sie entsprach mindestens der Gesamtlänge der Tiere, damit ein Abstützen am Beckenboden unmöglich wurde.
Unberücksichtigt blieben dagegen folgende Hinweise, die in der Literatur zu Schwimmprogrammen ebenfalls genannt werden:
Unökonomisch und wenig praktikabel erschien uns der Vorschlag, Schwimmprogramme nur in entgastem Wasser durchzuführen. Die mit Einlassen von Wasser sich in diesem gleichzeitig fein verteilende Luft soll sich im Fell der Tiere verfangen und somit den Auftrieb erhöhen bzw. die Schwimmleistung vermindern (SCHEUER und TIPTON, 1977).

Von anderer Seite wird zur Erhöhung der Schwimmleistung und zum Ausgleich des Auftriebs die Befestigung von Gewichten am Schwanz der Tiere empfohlen (SCHEUER und TIPTON, 1977). Da jedoch ein großer Teil der Schwimm- und Steuerleistung mit dem Schwanz erfolgt, scheint uns dadurch der Anteil von emotionalem Stress unnötig erhöht zu werden.
Wir glauben, damit allen relevanten Hinweisen für ein stressarmes Schwimmprogramm hinreichend Rechnung getragen zu haben. Ausgeschaltet werden konnten jedoch nicht jene stresserzeugenden Faktoren wie z.B. der Zwang, zu festgesetzten Zeiten schwimmen zu müssen, ohne sich dieser Regelung entziehen zu können oder die lebhafte Interaktion der Tiere im Wasser, die vereinzelt bis zu Bißverletzungen führen kann. Derartiger Stress ist wahrscheinlich unvermeidbar, wenn eine größere Anzahl von Tieren auf begrenztem Raum einem Schwimmprogramm unterzogen wird.
Um nun beurteilen zu können, ob Veränderungen des Blutdrucks und des Isoenzymmusters eher den im Schwimmprogramm durchaus inhärenten Stressoren oder vielmehr Trainingseffekten zuzuschreiben ist, wurde ein von WALD et al. (1973) beschriebenes Stressmodell in modifizierter Form übernommen.
Die Ergebnisse der beiden, auf dieser Basis erarbeiteten Programme (Programm zur experimentellen Erzeugung von Aggressionsstress und Kombinationsprogramm), dienten einerseits zur Beantwortung der grundsätzlichen Frage, ob Schwimmen schlechthin mit Stress gleichzusetzen sei, und andererseits sollten sie helfen, die Resultate des Schwimmprogramms sachgerecht einzuordnen.

4.2. Blutdruckmessung

4.2.1. Methodenunspezifische Fehlerquellen

4.2.1.1. Strompuls

Alle uns bekannten Meßmethoden zur indirekten Bestimmung des systolischen Blutdrucks arbeiten nach dem gleichen Prinzip: Sie bestimmen den nach Unterschreiten des systolischen Blutdrucks distal der Manschette wieder auftretenden Strompuls. Dieser Strompuls trägt, wie im folgenden näher erläutert werden soll, in seinen physiologischen und physikalischen Eigenschaften zu einem Teil zu den methodenunspezifischen Fehlerquellen bei.
Entsprechend dem Prinzip von Riva Rocci haben PFEFFER et al. (1971) die indirekte Bestimmung des systolischen Blutdrucks bei der Ratte in drei Stadien eingeteilt: Stadium I ist dadurch gekennzeichnet, daß der Manschettendruck über dem systolischen intraarteriellen Blutdruck liegt. Stadium II wird bestimmt durch die nach Unterschreiten des systolischen Blutdrucks auftretenden Pulswellen von zunächst geringer, mit Nachlassen des Manschettendrucks stetig steigender Amplitude (Volumina). Stadium III ist erreicht, wenn der Manschettendruck die einströmenden Pulswellen nicht mehr behindert und somit gleich dem diastolischen Blutdruck oder kleiner ist. Angestrebtes Ziel fast aller zur Diskussion stehenden Meßmethoden ist es nun, diese distal der Manschette nach Unterschreiten des systolischen Blutdrucks wieder auftretenden Pulswellen in ihren physikalischen Wirkungen zu registrieren. Der Zeitpunkt, zu dem die initialen Pulswellen zum ersten Mal registriert werden können, ist erstens abhängig von der Amplitude und dem Volumen dieser Pulswellen und damit von der Durchblutung bzw. dem Gefäßquerschnitt; zweitens von der Frequenz aufeinanderfolgender Pulswellen und somit von der Herzfrequenz und drittens von der Empfindlichkeit der Registriervorrichtung.

Auf diesen Zeitpunkt hat mittelbar auch die Geschwindigkeit, mit der der Manschettendruck vermindert wird sowie die Manschettenbreite, auf die in einem späteren Abschnitt noch gesondert eingegangen wird, einen Einfluß.
Von den oben genannten Faktoren sind zunächst nur zwei durch den Untersuchenden zu beeinflussen. Sie liegen im meßtechnischen Bereich.
Erstens kann die Geschwindigkeit, mit der der Manschettendruck reduziert wird, sehr gering gehalten werden, um Trägheiten und ungenügende Empfindlichkeit der Meßvorrichtung zu kompensieren. Dies ist besonders bei der Plethysmographie zu beachten. Aber auch hier muß die erzielte Verbesserung der Genauigkeit in einem vernünftigen Verhältnis zur Dauer einer einzelnen Messung stehen.
Zweitens kann der Untersuchende durch die Wahl eines möglichst empfindlichen Registriergerätes auf den Zeitpunkt Einfluß nehmen, zu dem die Pulswellen zum ersten Mal zu messen sind. Einer Erhöhung der Empfindlichkeit sind jedoch durch die Störanfälligkeit, das Signal-Rausch-Verhältnis und durch den apparativen Aufwand Grenzen gesetzt. Daher ist auch die Mehrzahl der Registriervorrichtungen von dem technisch Möglichen weit entfernt. Um diesen Mangel im meßtechnischen Bereich auszugleichen, versucht man, die anderen, eingangs genannten Faktoren zu beeinflussen. Da die Mehrzahl der Meßmethoden zur indirekten systolischen Blutdruckbestimmung den Schwanz der Ratte benötigen, sollen kurz seine anatomischen und physiologischen Besonderheiten, soweit sie für die Blutdruckmessung von Bedeutung sind, dargelegt werden.

4.2.1.2. Vasodilatation

Da die Warmblüter ihre Körpertemperatur in engen Grenzen konstant halten müssen, besitzen sie verschiedene Möglichkeiten der Thermoregulation. Ein Großteil der Wärmeabgabe erfolgt dabei über die Haut, wobei die der Extremitäten besonders daran beteiligt ist. Dabei treten von Spezies zu

Spezies erhebliche graduelle Unterschiede auf. Zum Beispiel sind bei der Thermoregulation des Kaninchens die Ohren entscheidend, wohingegen beim Menschen Hände und Finger sowie Füße und Zehen eine dominierende Rolle spielen; bei Mäusen, Affen und Ratten übernimmt diese Aufgabe der Schwanz. Für unser Versuchstier, die Ratte, liegen einschlägige Untersuchungen vor, die die bedeutsame Rolle des Schwanzes in der Thermoregulation der Ratte belegen (RAND et al., 1965). Die Thermoregulation erfolgt über die Durchblutung, da die Schweißsekretion, wenn überhaupt, nur eine untergeordnete Bedeutung für die Ratte hat. Die Durchblutung ist wiederum, wie oben bereits erwähnt, eng mit dem Strompuls verknüpft und somit von Bedeutung für die indirekte Blutdruckmessung. Unter normalen Stoffwechsel- und Temperaturbedingungen ist die Durchblutung des Rattenschwanzes gering. Sie beträgt nur ca. 5 % der maximal möglichen Durchblutung bei vollständiger Vasodilatation (BORG und VIBERG, 1980). Bei einer bestimmten, kritischen Umgebungstemperatur ("critical environmental vasodilatation temperature"), setzt diese Vasodilatation ein, wie in verschiedenen Experimenten nachgewiesen werden konnte (RAND et al., 1965; BORG und VIBERG 1980).Diese kritische Vasodilatationstemperatur ist wiederum von der Temperatur abhängig, bei der die Tiere gehalten werden. Sie soll z.B. für eine Akklimatisationstemperatur von 20° C zwischen 26 und 30° C liegen, für eine Akklimatisationstemperatur von 30°C bei ca. 33° C (RAND et al., 1965). Eine Erhöhung der Umgebungstemperatur über 36° C ergibt keine weitere Steigerung der Vasodilatation (HELLSTRÖM, 1975). Daneben ist auch die Temperaturempfindlichkeit der einzelnen Ratte von Bedeutung. Sie kann von Tag zu Tag schwanken und bei verschiedenen Tierstämmen sehr unterschiedlich ausgeprägt sein (KERSTEN et al., 1947; YEN et al., 1978).

4.2.1.3. Erwärmung

Von den bereits geschilderten Faktoren, die auf den Strompuls und damit auf die Genauigkeit der Registrierung einen Einfluß haben, können bei vorgegebener Empfindlichkeit der Meßvorrichtung nur noch die Durchblutung und die Herzfrequenz indirekt verändert werden.
Um den Strompuls, der unter Normalbedingung gering ist, zu erhöhen, sind viele Untersucher dazu übergegangen, die Tiere vor und/oder während der Messung zu erwärmen. Art, Dauer, Temperatur und Intensität der Wärmezuführung sind sehr unterschiedlich. Die meisten der publizierten Temperaturangaben für die Erwärmung liegen im Bereich der kritischen Vasodilatationstemperatur und teils weit darüber. In einigen dieser Publikationen reichen sie sogar bis an die Grenze, an der eine Überhitzung der Tiere auftritt (ADOLPH, 1947).
Ein Teil der publizierten indirekten Messungen wurden mit erwärmten und zugleich narkotisierten Tieren durchgeführt. Da viele Anästhetika aber auch den Blutdruck beeinflussen können (PROSKAUER et al., 1945; ABLONDI et al., 1947; KERSTEN et al., 1947; DODSON und MACKANESS, 1957), verzichtet man inzwischen weitgehend auf sie. Den Ruhigstellungseffekt versucht man stattdessen durch sogenannte Tierzwangskäfige (wie z.B. das Fabrikat der Firma Rhema, Hofheim) zu ersetzen. Eine künstliche Erwärmung behielt man jedoch bei.
Vermutungen über Nebenwirkungen übertriebener Wärmezufuhr auf den Blutdruck führten zu einer Reihe von Experimenten. Sie gingen von unterschiedlichen Voraussetzungen aus, die sich vereinfacht wie folgt darstellen lassen: Zum einen sah man sich aufgrund meßtechnischer Ergebnisse genötigt, an der Erwärmung festzuhalten. Man versuchte jedoch, die Wärmezufuhr auf das notwendige Minimum zu begrenzen und in diesem Sinne Standardwerte für die maximale Umgebungstemperatur und die zulässige Erhöhung der Rektaltemperatur empirisch festzulegen (FREGLY, 1963; HELLSTRÖM, 1975; BORG und VIBERG, 1980).
Zum anderen wurde unabhängig von meßtechnischen Ergebnissen

indirekter Methoden die Auswirkungen der Erwärmung auf den (intraarteriell gemessenen) Blutdruck untersucht.
PROSKAUER et al. (1945) erkannten, daß eine Erwärmung der Tiere, die eine Rektaltemperaturerhöhung zwischen o.4 und 2.o° C nach sich zieht, eine Blutdruckerhöhung zwischen und 1o und 8o mm Hg zur Folge hat (vgl. hierzu auch DODSON und MACKANESS, 1957). Dabei erfolgt der Großteil dieses Blutdruckanstiegs schon in den ersten 1o Minuten nach Wärmezufuhr. PROSKAUER und Mitarbeiter fanden auch heraus, daß nicht so sehr die Rektaltemperatur mit dem Blutdruck korreliert, sondern vielmehr die Haupttemperatur. OLMSTED et al. (1951) erkannten die Bedeutung unterschiedlicher Expositionszeiten bei einer konstanten Umgebungstemperatur für den Blutdruck. Sie fanden bereits nach drei Minuten (bei 45° C) ein Anstieg des Blutdrucks um 2o mm Hg, nach zehn Minuten einen Anstieg auf über 4o mm Hg. Bei ausschließlicher Erwärmung des Schwanzes erfolgte der Blutdruckanstieg zwar langsamer als bei der Ganzkörpererwärmung, er erreichte für normotensive Ratten jedoch nach 15 Minuten auch einen Wert von ca. 4o mm Hg. Die von BUNANG (1971) durchgeführte Vorwärmung der Tiere bei 39° C für 1o Minuten mit anschließender Blutdruckmessung bei 3o° C ergab eine Blutdruckerhöhung für normotensive Ratten von 2o mm Hg, für renal-hypertensive Ratten von 7o mm Hg und für spontanhypertensive Ratten von 5o mm Hg. Die Erhöhung der Rektaltemperatur lag unter den genannten Bedingungen im Durchschnitt bei o.9° C.
Untersuchungen über unterschiedliche Temperaturempfindlichkeit liegen von YEN et al. (1978) vor. Sie fanden für SHR eine stark temperaturabhängige Blutdruckerhöhung:
Verglichen mit dem Blutdruck bei 27° C Umgebungstemperatur erhöhte sich der Blutdruck nach 1o Minuten Exposition bei 3o° C signifikant um ca. 5 %, bei 32° C Umgebungstemperatur bereits nach 2 Minuten um ca. 1o % und nach 15 Minuten sogar um ca. 18 % (dies entspricht ca. 4o mm Hg). Eine weitere Steigerung bei 34° C Umgebungstemperatur konnte quantitativ nicht angegeben werden, da das Meßgerät nur bis 25o mm Hg

kalibriert war.

4.2.1.4. Folgerungen

Die Ergebnisse der oben angeführten Publikationen legen den zwingenden Schluß nahe, daß eine Erwärmung den Blutdruck prinzipiell beeinflussen kann.
Eine Erwärmung, die zu einer Erhöhung der Rektaltemperatur um o.9° C und mehr führt, zieht mit Sicherheit eine Blutdruckerhöhung nach sich.
In Bezug auf Umgebungstemperatur und Expositionszeit lassen sich noch keine exakten Untergrenzen angeben, die zu einer signifikanten Blutdruckerhöhung führen. Da bereits die von BUNANG (1971) beschriebenen Bedingungen eine signifikante Erhöhung des Blutdrucks zur Folge haben, müssen die Blutdruckwerte vieler Publikationen als überhöht angesehen werden, da sie mit Temperaturen über 4o° C und Expositionszeiten von bis zu 3o Minuten erzielt wurden.
Aus den oben genannten Gründen haben wir auf eine Erwärmung der Tiere grundsätzlich verzichtet. Wir sind uns dabei der Möglichkeit einer meßtechnisch bedingten Unterschätzung der systolischen Blutdruckwerte bewußt. Bei diesen Überlegungen spielte sowohl die große Temperaturempfindlichkeit der SHR eine Rolle als auch die unterschiedliche Reaktion von SHR und Wistar-Ratten auf die gleiche Wärmeexposition (YEN et al., 1978). Darüber hinaus wurde noch in Erwägung gezogen, daß das Schwimmprogrmam bei 35° C Wassertemperatur eventuell die Thermoregulation der SHR beeinflussen könnte.
Da in der Wärmeleitfähigkeit zwischen Luft und Wasser Unterschiede bestehen, haben wir, um vasokonstriktorische Reflexe der Schwanzarterie zu vermeiden (BORG und VIBERG, 198o), die Flüssigkeit im Plethysmographen auf 28 $\pm$ o.5° C erwärmt. Dieser Wert liegt weit unter jeglicher publizierten Temperaturangabe, bei der eine Blutdruckerhöhung eintreten soll. Außerdem betrug die Expositionszeit der Ratten lediglich 3-5 Minuten. Eine relevante Auswirkung auf den Blutdruck war somit

ausgeschlossen.

4.2.1.5. Systolischer Blutdruck

Die meisten Meßmethoden zur indirekten Blutdruckbestimmung erlauben lediglich Aussagen darüber, bei welchem Druck zum ersten Mal Pulswellen im Stadium II registriert werden. Dieser Druckwert wird allgemein als "systolischer" Blutdruck bezeichnet. Eine Möglichkeit zur indirekten Bestimmung des systolischen und diastolischen Blutdrucks wurde von YAMAKOSHI et al. (1979) beschrieben.
Der indirekt gemessene "systolische" Blutdruck soll dem systemischen systolischen Blutdruck so gut wie möglich entsprechen. Um diese beiden Druckwerte vergleichen zu können, muß der Blutdruck gleichzeitig direkt, d.h. intraarteriell und indirekt gemessen werden. Dies kann entweder über einen intraarteriellen Katheter oder über eine Gefäßpunktion erfolgen. Beide Eingriffe sind normalerweise nur im akuten Versuch und damit unter Narkose oder in der postnarkotischen Phase durchzuführen. Daß Narkotika den Blutdruck beeinflussen können, bleibt zunächst unberücksichtigt.
Wesentlich aufwendiger ist ein implantierter Katheter, der eine chronische direkte Blutdruckmessung ohne Narkotika erlaubt. Er selbst darf weder den Blutdruck noch die indirekte Blutdruckmessung beeinflussen. Darüber hinaus darf die Ratte durch den Katheter nicht behindert werden, um nicht eine dauernde oder sporadisch auftretende Veränderung des Blutdrucks zu bewirken. Inwieweit man diesen Forderungen gerecht wird, ist schwer zu überprüfen.
Der Blutdruck ist keine statische Größe, die im ganzen Gefäßsystem gleich ist. Da er peripheriewärts auch nicht kontinuierlich abnimmt, sondern sogar an einigen Stellen höher als intrakardial liegt (dikrotische Wellen), stellt sich die Frage, welcher intraarterielle systolische Blutdruck als Referenz für die Blutdruckmessung benutzt werden soll.
In der Literatur sind verschiedene Lokalisationen für einen

Katheter ohne nähere Begründung angegeben. Will man den systolischen Blutdruck in der Schwanzarterie, in dem Bereich, in dem auch die indirekte Messung erfolgen soll, für den Vergleich heranziehen, so müßte der Katheter an dieser Stelle zu liegen kommen. Eine direkte und indirekte Blutdruckmessung an der gleichen Stelle könnten sich allerdings gegenseitig beeinflussen. Daher untersuchte BUNANG (1973), welche Arterie einen der Schwanzarterie vergleichbaren systolischen Blutdruck aufweist. Er fand heraus, daß die Arteria carotis diesen Anforderungen entspricht. Arteria iliaca und Aorta abdominalis liegen dagegen signifikant höher über dem systolischen Blutdruck der Schwanzarterie (1o-2o mm Hg). Dieser Aspekt wird in seiner Bedeutung für die Manschettenbreite später noch einmal aufgegriffen.

4.2.1.6. Manschettenbreite

Aus physikalischen Gründen ist das Verhältnis von Manschettenbreite zum Durchmesser des zu komprimierenden Körperteils von großer Bedeutung für die indirekte Blutdruckmessung. Dabei besteht zwischen Manschettenbreite und Höhe des indirekt gemessenen systolischen Blutdrucks eine mathematisch schwer zu fassende Beziehung. Bei vorgegebenem Durchmesser des zu komprimierenden Körperteils liefern zu breite Manschetten zu niedrige, zu schmale zu hohe Werte für den "systolischen" Blutdruck.
Sinngemäßes gilt bei vorgegebener Manschettenbreite und unterschiedlichem Durchmesser des Körperteils.
Die Kenntnis dieser Problematik führte zu einer Reihe von Experimenten, in denen man versuchte, durch Vergleichsmessungen zwischen intraarteriellem systolischen und indirektem "systolischen" Blutdruck, die genaue Manschettenbreite zu bestimmen.

Die Angaben für die ideale Manschettenbreite schwanken beträchtlich, nämlich zwischen 1o und 3o mm (BYROM und WILSON, 1938; FRIEDMAN, 1941/42; MAISTRELLO und MATSCHER, 1969;

GRIEGER und WOLTER, 1971; LUCAS, 1971). Die Ursache hierfür ist in erster Linie im meßtechnischen Bereich zu suchen: Unterschiedliche Referenzarterien mit Blutdruckwerten, die von denen in der Schwanzarterie verschieden sind, unterschiedliche Lokalisation der Manschette auf dem Schwanz (vgl. hierzu SOBIN, 1946; FREGLY, 1963), unterschiedliche Empfindlichkeit der Meßvorrichtung, unterschiedliche Manschettenkonstruktionen. Nicht zuletzt müssen die anatomischen Unterschiede im Schwanzumfang bzw. Durchmesser zwischen verschieden alten bzw. großen Tieren berücksichtigt werden.

Mit der Ermittlung brauchbarer Manschettenbreiten haben sich besonders MAISTRELLO und MATSCHER (1969) beschäftigt. Von ihnen wird eine Manschettenbreite von 2o mm als Standardbreite empfohlen. Sie soll bei den durchschnittlich auftretenden Variationen in der Größe der Tiere die geringsten Abweichungen verursachen. Da die Konstruktion von Manschetten sehr differiert, sind Angaben über die wirksame Manschettenbreite, d.h. die Breite der Gummimembran, die mit dem Rattenschwanz tatsächlich in Kontakt steht, von großer meßtechnischer Bedeutung. Für die empfohlene 2o mm Manschette fehlen diese Angaben jedoch. Dabei ist es wenig hilfreich, daß man über die tatsächliche wirksame Breite einer 16 mm Manschette informiert wird (13.8 mm).

Der Vollständigkeit halber soll noch erwähnt werden, daß auch das verwendete Gummimaterial und die Länge des eingespannten Gummischlauches von Einfluß sind (GRIEGER und WOLTER, 1971). Als Anhaltspunkt für die Gummielastizität wird der Druck angegeben, mit dem die Manschette ohne eingeführten Schwanz vollständig komprimiert werden kann. Er liegt bei ca. 1o mm Hg (GRIEGER und WOLTER, 1971).

Die Manschette, die uns zur Verfügung stand, hatte eine bauartbedingte Breite von 25 mm bei einer wirksamen Breite von ca. 19 mm. Mit ca. 15 mm Hg ließ sich die Manschette vollständig schließen.

Bei der Blutdruckmessung wurde die Manschette an die Schwanzbasis plaziert.

Da die effektive Breite der von MAISTRELLO und MATSCHER empfohlenen Manschette vermutlich bei 17 mm liegt, kann eine Unterschätzung der von uns gemessenen "systolischen" Blutdruckwerte vorliegen.

4.2.1.7. Tierzwangskäfige

Wie bereits erwähnt, wurde auf die Verwendung von Anästhetika zur Blutdruckmessung wegen ihrer Auswirkungen auf den Blutdruck verzichtet. In der Regel wurden sie durch Zwangskäfige ersetzt. Aufgabe dieser Käfige und Behälter ist es, die Bewegungsmöglichkeiten der Ratte während der Blutdruckmessung auf ein Minimum einzuschränken, um durch Bewegung verursachte Artefakte soweit als möglich zu reduzieren. Ähnliche Apparaturen werden in Arbeiten über Immobilisierungsstress beschrieben (PARE und LIVINGSTON, 1973; KEIM und SIGG, 1976). Die durch Immobilisierung hervorgerufene Änderung des Blutdrucks wird unterschiedlich beurteilt. In der Regel tritt eine Blutdruckerhöhung ein (YAMORI et al., 1969).
Entgegen der Behauptung, daß die Tiere sich schnell an diesen Vorgang gewöhnten, konnten wir dies nach eigenen Versuchen mit einem kommerziell erhältlichen Zwangskäfig (Fa. Rhema, Hofheim) nicht bestätigen. Selbst nach mehrmaliger Durchführung wehrten sich die Tiere noch erheblich gegen das Verfahren, was sich in heftiger Defäkation und Urinieren äußerte; dies soll zur Blutdruckerhöhung um bis zu 3o mm Hg beitragen (KEMPF und PAGE, 1941/42). Außerdem können Angst und Aufregung der Tiere rapide Blutdrucksteigerungen von bis zu 4o mm Hg nach sich ziehen (DODSON und MACKANESS, 1957). Zudem kann es je nach Bauart dieser Käfige auch zu einem Wärmestau kommen, der die gleichen Effekte zur Folge hat, wie die schon unter 4.2.1.3. beschriebene Erwärmung (PROSKAUER et al., 1945).
In welchem Umfang Zwangskäfige, wie sie bei der indirekten Blutdruckmessung verwendet werden, zu einer Blutdrucksteigerung beitragen, wurde noch nicht abschließend untersucht. Ein Einfluß in diesem Sinne ist jedoch aufgrund der vorlie-

genden Publikationen mit Sicherheit zu vermuten.

4.2.1.8. Konditionierung

Um die oben genannten Fehlermöglichkeiten so gering wie möglich zu halten, haben wir eine Konditionierung der Tiere auf den Meßvorgang durchgeführt. Ohne verdunkelnde Abdeckung des Tieres mit Hilfe eines schwarzen Tuches, blieb die Ratte nur in wenigen Fällen während der Meßdauer von 3-5 Minuten ruhig sitzen. Da das schwarze Tuch über der Ratte mit der Hand fixiert wurde, bestand ein unmittelbarer Kontakt zwischen Untersucher und Tier, der es insbesondere zu Beginn der Konditioniersungsphase ermöglichte, Fluchtversuchen des Tieres in ihren Ansätzen bereits nachzugeben. Durch fortlaufendes Training konnte in relativ kurzer Zeit eine gute Gewöhnung der Tiere an diesen Vorgang erzielt werden. Auch während der späteren Blutdruckmessungen wurde eine Messung sofort abgebrochen, wenn ein Tier zu unruhig wurde. Dies allerdings geschah nur selten. Defäkation und Urinieren wurden während der Blutdruckmessungen nur in wenigen Fällen beobachtet. Angesichts der oben geschilderten Folgeprobleme von Zwangskäfigen, erscheint der von uns gewählte Meßvorgang eine sinnvolle Alternative zu sein.

4.2.1.9. Tageszeitabhängige Aktivitäts- und Blutdruckschwankungen

Für SHR konnte nachgewiesen werden, daß die Blutdruckwerte unter anderem auch in Beziehung zum Beleuchtungszyklus der Tierställe und zur Tageszeit stehen, zu der die Messung erfolgt.
Der Blutdruckverlauf zeigt einen typischen Tag-Nacht-Rhythmus mit Differenzen von ca. 4o mm Hg in den Extremwerten beider Phasen. Diese Phasen können durch einen atypischen Beleuchtungszyklus verschoben werden (BARTTER, 1977). Daraus ergibt sich zwingend die Forderung, daß der Beleuchtungszyklus unge-

fähr im 12-Stundentakt zu erfolgen hat und alle Messungen zur gleichen Tageszeit stattfinden müssen; sonst sind sinnvolle Vergleiche zwischen verschiedenen Untersuchungen nicht möglich. Für uns liegt hier ein weiterer Grund für die divergierenden Angaben der Blutdruckwerte von SHR. Ähnliches kann für normotensive Wistar-Ratten vermutet werden. Hinzu kommt, daß bei den Ratten Aktivitäts- und Ruhephasen konträr zum Tag-Nacht-Rhythmus verläuft. Trotzdem werden fast alle Versuche tagsüber durchgeführt, wenn Ratten normalerweise ihre Ruhephase haben. Möglicherweise ergeben sich dadurch anders geartete Reaktionen der Tiere z.B. auf Schwimmprogramme und Konditionierungsversuche.
Es wäre daher zu überlegen, ob nicht durch entsprechende Beleuchtungszyklen, die Wach- bzw. Aktivitätsphasen der Ratten so verschoben werden sollten, daß sie mit den normalen Laborzeiten übereinstimmen.

4.2.2. Spezifische Fehlerquellen der Plethysmographie

Im folgenden werden nur die noch nicht genannten Fehlerquellen, die für die Plethysmographie typisch sind, diskutiert. Mit einem Plethysmographen werden Volumenänderungen registriert. Daher sind Strompuls und Vasodilatation von großer Bedeutung (vgl. 4.2.1.1. bis 4.2.1.4.). Sie sind häufig Ursache für zu niedrige "systolische" Blutdruckwerte.
Daneben können Volumenänderungen auch durch blutdruckunabhängige Artefakte hervorgerufen werden. Schon leichteste Bewegungen der Ratte äußern sich durch heftige Ausschläge der Flüssigkeitssäule im Steigrohr des Plethysmographen. Daneben bewirkt die Atemexkursion des Thorax eine leichte Hin- und Herbewegung des ganzen Tieres, die sich auch auf den Schwanz überträgt. So kann in manchen Fällen, trotz hohen Manschettendrucks, ein Oszillieren der Flüssigkeitssäule registriert werden. Durch die fehlende reale Erhöhung der Flüssigkeitssäule und durch den unmittelbaren Kontakt zwischen Untersucher und Tier, können Fehlinterpretationen ausgeschaltet werden.

Wie bereits unter 4.2.1.1. erwähnt, ist die Geschwindigkeit, mit der der Manschettendruck vermindert wird, für die Genauigkeit der Messung mit einer plethysmographischen Methode von Bedeutung. Da unregelmäßiges Aufpumpen und zu schnelles Ablassen der Luft aus der Manschette zu Artefakten führen kann (BUNANG, 1973), haben wir versucht, durch eine konstante Druckverminderung von nur 1-2 mm Hg/s diese Fehlerquelle auszuschalten.

4.2.3. Validität der Ergebnisse

Da die Apparatur, die uns für die Blutdruckmessung zur Verfügung stand, nicht alle oben genannten Fehlerquellen (wie z.B. Manschettenbreite) ausschloß, erheben wir auch nicht den Anspruch, daß die von uns gemessenen "systolischen" Blutdruckwerte, den systemischen systolischen Blutdruck quantitativ präzise wiedergeben. Die qualitative Aussage ist jedoch unbestreitbar, da z.B. freiwilliges Laufen ebenfalls zu einem Blutdruckabfall führte; dies steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von SUZUKI et al. (1979) und RUPP (persönliche Mitteilung).
Die Herzfrequenz stieg gegenüber der Käfigruheaktivität während der Blutdruckmessung charakteristisch um ca. 5 % ($P < 0.05$) von 384 $\pm$ 16 Schläge/Min. auf 404 $\pm$ 20 Schläge/Min.
Kritiker, die auf zu niedrige Blutdruckwerte hinweisen, seien auf die Abschnitte 4.2.1.3. bis 4.2.1.9. verwiesen, wo eine Vielzahl von Fehlermöglichkeiten aufgezeigt wird, die zu einer Blutdruckerhöhung durch die Blutdruckmessung selbst führen können.
Beim Vergleich der von uns angegebenen Werte für den Blutdruck von SHR mit anderen publizierten Angaben müssen darüber hinaus folgende Aspekte beachtet werden: Da sich die Hypertonie der SHR über einen Zeitraum von 10-15 Wochen entwickelt, ist bei vergleichenden Betrachtungen das Alter der Tiere von entscheidender Bedeutung (OKAMOTO und AOKI, 1963; OKAMOTO et al., 1972). Daneben haben die Bedingungen der

Tierhaltung einen entscheidenden Einfluß auf die Höhe des sich entwickelnden Blutdrucks (LAIS et al., 1974; KAJIWARA et al., 1977). Folglich ist es nicht verwunderlich, daß auch gleichaltrige Tiere nicht immer den gleichen Blutdruck aufweisen. Hinzu kommt, daß der Stamm spontanhypertensiver Ratten, wie er ursprünglich von OKAMOTO entwickelt worden ist, heute in zahlreichen Weiterzüchtungen existiert und folglich zuchtbedingte Unterschiede des Blutdrucks auftreten können.

4.3. Bestimmung der Isoenzyme von kardialem Myosin

Die Auftrennung von kardialem Myosin erfolgte nach der von RUPP (1981) beschriebenen Modifikation. Diese sogenannte Pyrophosphat Gelelektrophorese (d'ALBIS et al., 1973; 1979; HOH et al., 1975; 1976; 1978) erlaubt die Auftrennung von Nativmyosin auf Plattengelen.
Für die Auswertung von Densitogrammen wird normalerweise die Höhe der einzelnen Komponenten des Absorptionsprofils als Maß für deren relativen Anteil gemessen. Voraussetzung für ein solches Verfahren ist, daß sich die Einzelkomponenten im Bereich ihrer Maxima nicht überlappen und gleiche Halbwertsbreite aufweisen. Dies ist jedoch bei den Myosinisoenzymprofilen nicht zweifelsfrei erkennbar. Computersimulationen auf der Basis von Gauß-Kurven, wie sie von RUPP (1982) angegeben wurden, ermöglichen es, in diesen Fällen durch Änderung von nur drei Parametern pro Komponente, den Kurvenverlauf von vorgegebenen Originaldensitogrammen (Absorptionsprofilen) nahezu optimal zu simulieren. Für die Gauß-Kurven wurde folgende Gleichung verwendet:

$$y = y_o \exp\left(-4((x_o - x)/w)^2 \ln 2\right).$$

Dabei ist x die Position entlang des Gels, x_o die Position des Peaks entlang des Gels, y die Höhe, y_o die Höhe bei x_o (entspricht der Höhe des Komponentenmaximums) und w die Halbwertsbreite (entspricht der Breite auf halber Höhe des Komponentenmaximums).
Die aus dem Absorptionsprofil resultierenden Banden wurden

quantifiziert, indem der jeweilige Gauß-Kurven-Anteil nach folgender Formel integriert wurde:

$I = 1.0645\ y_o w$

Mit diesem Programm konnte gezeigt werden, daß sich in den allermeisten Fällen die einzelnen Komponenten im Bereich ihrer Maxima gegenseitig nicht mehr nennenswert überlappen und somit auch keine Überhöhung der Maxima erfolgt. Außerdem konnte nachgewiesen werden, daß alle Peaks eines Densitogramms gleiche Halbwertsbreite besitzen. Damit waren die Voraussetzungen für das oben genannte Vorgehen erfüllt.

Ein Vergleich der mit dem Computerprogramm gewonnenen Ergebnisse mit denjenigen, die aus der Ausmessung der Peakhöhen resultierten, ergab eine sehr gute Übereinstimmung. Die Differenz zwischen den beiden in Prozent umgerechneten Ergebnissen betrug durchschnittlich 0.4 Prozentpunkte. Dies bedeutet: Legt man den Quotienten aus ausgemessener Peakhöhe und entsprechendem prozentualen Anteil (im Durchschnitt ca. 0.8 mm/%) zugrunde, so wird der einzelne Peak eines Densitogramms um ca. 0.3 mm zu hoch oder zu niedrig bestimmt. Berücksichtigt man, daß die Basislinie in den meisten Densitogrammen nicht parallel zur X-Achse verläuft, sondern im günstigsten Fall auf den 50 mm, die normalerweise registriert werden, um 1-3 mm steigt oder fällt, das Computerprogramm jedoch in der angewendeten Form eine Basislinie parallel zur X-Achse zugrundelegt, dann kann dem gewählten Verfahren hohe Genauigkeit attestiert werden (Abb. 35).

Nur bei den Wistar-Ratten konnte mit der Simulation nachgewiesen werden, daß es bei sehr hohen Konzentrationen von VM-1 zu Überlappungen der VM-1 und VM-2 Komponenten im Bereich ihrer Maxima kommt. Mit unserem Verfahren erfolgte in diesen Fällen eine Überbewertung in der Größenordnung von 2 Prozentpunkten im Vergleich zur Simulation. Sie ist jedoch für die grundsätzliche Aussage ohne Bedeutung.

Während sich VM-2 und VM-3 als völlig symmetrisch zu ihren Maxima erwiesen, zeigte VM-1, unabhängig vom relativen Anteil (von unter 30 % bis nahezu 95 %) ein unsymmetrisches Verhal-

ten. Betroffen war davon nur der von VM-2 abgewandte Kurvenast. Dies bedeutet, daß die Konzentration des VM-1 Anteils leicht unterbewertet wurde.
Als Ursache für diese Abweichung kann eine durch die Auftrennung bedingte Abweichung von der Normalverteilung in Betracht gezogen werden. Ob eine Mikroheterogenität von VM-1 in Frage kommt, bedarf weitergehender Untersuchungen. Für die Beurteilung der Ergebnisse ist dieser systematische Fehler jedoch unerheblich.

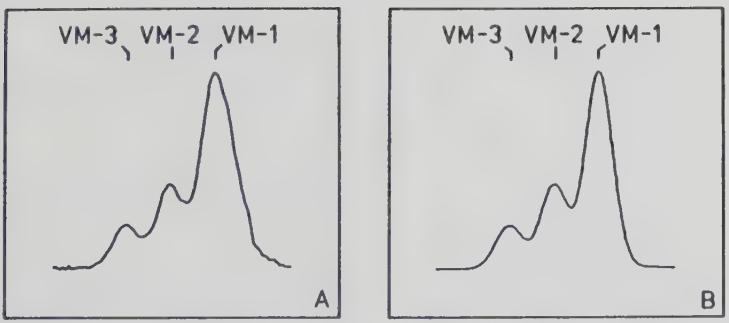


Abb. 35 Densitogramm eines elektrophoretisch aufgetrennten repräsentativen linken Ventrikels.
Original (A) und Simulation (B) (SHR).

5. Diskussion der Ergebnisse

5.1. Blutdruck

Da der Blutdruck als empfindlicher Indikator für den funktionellen Zustand des Organismus angesehen werden kann, lassen sich anhand der in den verschiedenen Programmen während des Versuchszeitraums gemessenen Blutdruckwerte Aussagen über Art und Wirkung des jeweiligen Programms treffen.
Eine Erhöhung des Blutdrucks tritt in der Regel auf als Folge ausgeprägter psycho-sozialer Stimuli (HENRY et al., 1967; ALEXANDER, 1974), operanter Konditionierung (FRIEDMAN und DAHL, 1975; FRIEDMAN und IWAI, 1976; FALK et al., 1977; LAWLER et al., 198o) und einschneidender Veränderungen der Umwelt- und Lebensbedingungen (HUDAK und BUCKLEY, 1961; YAMORI et al., 1969; SMOOKLER und BUCKLEY, 197o; KAJIWARA et al., 1977). Im Zusammenhang mit Programmen, in denen starke Stressoren und körperliche Aktivität kombiniert waren, wie z. B. bei erzwungener Immobilisation, konnte einerseits eine Zunahme (YAMORI et al., 1969), andererseits eine kurzfristige Abnahme des Blutdrucks beobachtet werden (KVETNANSKY et al., 1979; NAGATSU et al., 198o), der allerdings nach vier Wochen wieder die Werte der Kontrollen erreichte (KVETNANSKY et al., 1979).
Die Ergebnisse, die durch unser Programm zur Erzeugung von Aggressionsstress erzielt wurden, bedürfen einer differenzierten Interpretation.
Der Blutdruck der SHR fiel zwar während des ersten Drittels der Versuchsdauer signifikant ab, war aber gegen Ende des Versuchs nicht mehr signifikant von dem des Kontrollkollektivs verschieden. Die Wistar-Ratten zeigten -abgesehen vom letzten Meßwert- keine ausgeprägten Veränderungen.
Das heißt, die SHR reagierten vergleichbar zu den veröffentlichten Versuchen, die Wistar-Ratten dagegen nicht.
Eine naheliegende Erklärungsmöglichkeit sehen wir darin, daß

unser Programm von täglich drei Stunden Dauer und der gewählten Intensität als zu schwacher Stimulus angesehen werden muß, um auch bei den Wistar-Ratten die in der angegebenen Literatur publizierten Ergebnisse zu erreichen. Eine andere Interpretationsmöglichkeit besteht darin, daß eine zu rasche Gewöhnung der Tiere eintrat. Für beide Erklärungsversuche muß in Betracht gezogen werden, daß keine operante Konditionierung und keine Änderung der Umwelt- und Lebensbedingungen erfolgte. Ein zusätzliches Indiz für die Möglichkeit beider Erklärungen ist der Tatbestand, daß im Gegensatz zu anderen Publikationen (WEISS, 1971; DESIDERATO et al., 1974) nach unserem Programm bei keinem der Tiere der Versuchskollektive Magengeschwüre festgestellt werden konnten. Wir können also in jedem Fall das von uns durchgeführte Programm als deutlich schwächere Variante der oben genannten stresserzeugenden Programme bezeichnen. Entscheidend für unsere weitere Betrachtung ist, daß bei unserem Programm dasjenige Verhalten in verstärkter Form ausgelöst werden konnte, das beim Schwimmen als mögliches Indiz für Stress beobachtet worden war (Bißverletzungen am Schwanz der Tiere etc.) (vgl. hierzu auch ULRICH und AZRIN, 1962; ALEXANDER, 1974).
Bei unserem Schwimmprogramm zeigten alle daran beteiligten Kollektive eine signifikante Abnahme des Blutdrucks. Dies steht im Einklang zu bereits publizierten Untersuchungen, die bei der Durchführung von Schwimmprogrammen ähnliche Veränderungen des Blutdrucks feststellen konnten (RUPP, 1981).
Dies entspricht auch den Ergebnissen, die mit anderen Formen körperlicher Betätigung, wie z.B. Laufprogrammen, erzielt worden sind (EDWARDS und DIANA, 1978; SUZUKI et al., 1979).
Es handelt sich hierbei um keine kurzfristige, sondern um eine nach 5 1/2 Wochen Versuchsdauer noch signifikante Abnahme des Blutdrucks. Selbst nach Abschluß eines fünfmonatigen Schwimmprogramms konnte ein gegenüber dem Kontrollkollektiv signifikant verminderter Blutdruck festgestellt werden (RUPP und JACOB, 1982).
Daraus ergibt sich, daß signifikante Unterschiede, vor allem

langfristig, zwischen den Ergebnissen des Schwimmprogramms und des Programms zur Erzeugung von Aggressionsstress bestehen. Es liegt daher nahe, daß die Abnahme des Blutdrucks als Folge des Schwimmprogramms in keinem Kausalzusammenhang mit den dem Schwimmprogramm inhärenten Stressoren steht (NAGATSU et al., 198o). Während das Programm zur Erzeugung von Aggressionsstress mit dem Ziel durchgeführt wurde, das Schwimmprogramm klärend einzuordnen, wurde das Kombinationsprogramm aus folgender Überlegung heraus entwickelt: Ausgehend von der Erwartung, daß beim Programm zur Erzeugung von Aggressionsstress mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Erhöhung oder zumindest keine signifikante Abnahme des Blutdrucks eintreten würde, wollten wir in Kombination mit dem Schwimmprogramm, dessen blutdrucksenkende Wirkung wir kannten, feststellen, ob sich diese gegenläufigen Programme in ihrer Wirkung aufheben würden.

In der ersten Hälfte des Schwimmprogramms fiel der Blutdruck der SHR signifikant ab. Entgegen unseren Erwartungen ebenso auch im Stressprogramm. Es war somit folgerichtig, daß der Blutdruck auch im Kombinationsprogramm signifikant abfiel. Überraschend war dennnoch der plötzliche rapide Abfall des Blutdrucks, der anschließend während der ersten Hälfte der Versuchszeit konstant blieb.

In der zweiten Hälfte des Schwimmprogramms nahm nun der Blutdruck der SHR weiter ab, wohingegen eine Steigerung des Blutdrucks bei den SHR des Stressprogramms registiert werden konnte. Am Ende der Versuchsdauer war kein signifikanter Unterschied mehr gegenüber dem Kontrollkollektiv festzustellen. Im Kombinationsprogramm blieb der Blutdruck, von kleinen Änderungen abgesehen, nach dem starken anfänglichen Abfall weiterhin konstant. Somit könnte der Blutdruckverlauf im Kombinationsprogramm zunächst vereinfacht als Ausdruck der Summe der beiden Einzelprogramme gesehen werden.

Vergleicht man jedoch die Endergebnisse von Schwimm-, Kombinations- und Stressprogramm, so zeigen die Werte des Kombinationsprogramms eine wesentlich größere Nähe zu denen des Schwimmprogramms. Die Wirkung des Schwimmprogramms auf den Blutdruck scheint also intensiver zu sein als die des Stressprogramms.
Für eine solche Sicht spricht auch das Ergebnis eines Vergleichs der Myosinisoenzymmuster des Kombinationsprogramms mit denen der beiden Einzelprogramme (vgl. 5.2.).

Weitergehenden Untersuchungen bleibt es vorbehalten, zu klären, wie lange ein derartig verminderter Blutdruck nach Beendigung des Schwimm- bzw. Kombinationsprogramms beobachtet werden kann und wie intensiv die Schwimmleistung sein müßte, um eine wahrscheinlich auftretende Zunahme des Blutdrucks langfristig zu kompensieren.

Im folgenden sollen nun einige Faktoren diskutiert werden, die wesentlich für diese Blutdruckveränderungen gewesen sein könnten.
Für die Hypertonie spontanhypertensiver Ratten werden unter anderem Änderungen im Katecholaminstoffwechsel verantwortlich gemacht. Bei Menschen führt Ausdauertraining, wie z.B. Schwimmen, zu Bradykardie und zur Dominanz des Vagus. Bei Ratten zieht derartiges Schwimmen ebenfalls eine Verminderung der Herzfrequenz nach sich (TIPTON, 1965; SCHAIBLE und SCHEUER, 1979). Eine entsprechende Übertragung der Ergebnisse auf die Ratte würde bedeuten: Vagusdominanz und/oder verminderter Sympathikustonus.
Dafür sprechen die von ÖSTMAN-SMITH (1979) gefundenen Ergebnisse. Sie zeigen, daß die Ausscheidung von Katecholaminen im Urin kurz nach dem Schwimmen und in Ruhe bei Wistar-Ratten vermindert ist. Daraus läßt sich auf einen verminderten Katecholmainumsatz schließen. Die von RUPP et al. (1983 a) an den gleichen Tieren des Schwimmprogramms durchgeführten Mes-

sungen der Aktivität der am Auf- und Abbau der Katecholamine beteiligten Enzyme Phenyläthanolamin-N-methyltransferase (PNMT), Katechol-O-methyltransferase (COMT) und Monoaminoxidase (MAO) zeigten auch deren Verminderung. Bei den Tieren unseres Stressprogramms konnten dagegen keine signifikanten Veränderungen in der Aktivität dieser Enzyme festgestellt werden.

Demgegenüber werden bei Stressprogrammen auf der Basis von Immobilisation (KVETNANSKY et al., 197o; 1971; 1976) und psycho-sozialem Stress (AXELROD, 197o) erhöhte Aktivitäten für Katecholamine synthetisierende Enzyme gemessen; mit ihnen geht in der Regel eine Erhöhung des Blutdrucks einher.

Schnelle und ausgeprägte Veränderungen des Blutdrucks, wie sie z.B. zu Beginn des Stress- bzw. Kombinationsprogramms zu beobachten waren, könnten auf eine Transmitterverarmung zurückgeführt werden. Über langfristige Blutdruckveränderungen sagt dies jedoch nichts aus. Nichts ausgesagt werden kann im Rahmen dieser Arbeit auch darüber, ob eventuell eine Veränderung auf der Ebene der adrenergen Rezeptoren vorliegt, die sich natürlich auch in einer Verminderung des Sympathikustonus geäußert haben könnnte.

Da auch Prostaglandine und Aldosteron als an der Aufrechterhaltung der Hypertonie beteiligte Substanzen diskutiert werden, muß auch an Änderungen der Konzentrationen dieser Verbindungen gedacht werden (PAGE, 1974).

Beruht die Hypertonie jedoch auf einer erhöhten Reagibilität der Tiere, so führt ein Ausdauertraining -wie z.B. Schwimmen- zu einer Normalisierung dieser Überempfindlichkeit. Beispielhaft dafür könnte die im Laufe des Schwimmprogramms eingetretene signifikante Verminderung der anfänglich starken Streuung der Blutdruckwerte der SHR sein; dies könnte auch erklären, daß die SHR, die zu Beginn in zwei signifikant verschiedene Gruppen unterteilt werden konnten, nach wenigen Tagen stark angeglichene Blutdruckwerte hatten.

Die Hypertonie der SHR wird vorwiegend einem erhöhten periphe

Widerstand zugeschrieben. Körperliche Aktivität könnte nun, wie man vermutet, durch verstärkte Kapillarisierung über verminderten peripheren Widerstand zu einer Abnahme des Blutdrucks führen (EDWARDS und DIANA, 1978).
Als Variation dieser blutdrucksenkenden Wirkung könnte man aber auch lediglich an eine bleibende Erweiterung der Gefäße als Folge der reaktiven Hyperämie denken, ausgelöst durch die Gefäßdilatation aufgrund des täglichen Schwimmprogramms.
Auch strukturelle Veränderungen der Gefäßwände im Sinne einer Sklerosierung können als an der Hypertonie beteiligt in Betracht gezogen werden (FOLKOW et al., 1973).
Da bereits nach 3 - 16 Tagen der Blutdruckabfall signifikant ist, können schlechterdings morphologische Veränderungen nicht Hauptursache der Hypertonie sein, da in diesem Zeitraum derartige degenerative Veränderungn nicht kompensiert worden sein können. Unterstützt wird dies durch den Tatbestand, daß die 9 Monate alten SHR zwar ebenfalls eine Reduktion erfahren haben, jedoch nicht die Werte der jungen SHR erreichen konnten.

Die Reduktion des Blutdrucks bei den als normotensiv geltenden Wistar-Ratten des Schwimmkollektivs stimmt mit den Ergebnissen anderer Schwimmprogramme überein (ANSTÄTT, 1978).

Im Schwimm- und Kombinationsprogramm hatten die Wistar-Ratten ein sowohl gegenüber den Ausgangswerten als auch gegenüber den Kontrollkollektiven signifikant vermindertes Körpergewicht (vgl. hierzu auch OSCAI et al., 1971). In beiden Fällen war auch der Blutdruck signifikant vermindert.
Dagegen war beim Programm zur Erzeugung von Aggressionsstress weder das Körpergewicht gegenüber dem Ausgangswert noch der Blutdruck signifikant vermindert. Inwieweit Körpergewicht und Blutdruck miteinander verknüpft sind, wäre in weiteren Untersuchungen abzuklären.

5.2. Isoenzyme von kardialem Myosin

Mit Hilfe der von D'ALBIS et al. (1973; 1979) und HOH et al., (1975; 1976; 1978) entwickelten Pyrophosphat-Gelelektrophorese läßt sich im Gegensatz zur Gelelektrophorese in Gegenwart von Natriumdodecylsulfat (SDS) natives, nicht dissoziiertes und enzymatisch aktives Myosin darstellen.
Wendet man diese Technik auf kardiales Myosin an, so kann ventrikuläres Myosin (VM) der Ratte in drei verschiedenen Formen, sogenannten Isoenzymen, aufgetrennt werden, die sich strukturell in ihren schweren Ketten (heavy chains) unterscheiden (HOH et al., 1978; 1979). Bei der Nomenklatur dieser Isoenzyme wird der Vorschlag von ZAK (1981) übernommen, diese entsprechend ihrer Laufstrecke auf dem Gel als VM-1, VM-2 und VM-3 zu bezeichnen. Dabei wird VM-1 als Homodimer der schweren Ketten $HC_\alpha HC_\alpha$, VM-2 als Heterodimer mit $HC_\alpha HC_\beta$ und VM-3 als Homodimer mit $HC_\beta HC_\beta$ angesehen, wobei HC_α und HC_β zwei unterschiedliche Ketten sind (HOH et al., 1979).
Änderungen im relativen Anteil der Isoenzyme an der Zusammensetzung des Myosins korrelieren mit einigen anderen myokardialen Veränderungen. So hat z.B. eine geänderte Zusammensetzung der relativen Isoenzymanteile funktionelle Konsequenzen in Form einer Änderung der myofibrillären Ca^{2+}-ATPase Aktivität. Dabei nimmt die ATPase Aktivität mit steigendem Anteil von VM-1 an der Isoenzymzusammensetzung zu (RUPP, 198o; 1982; RUPP und JACOB, 1982). Ähnlich verhält es sich mit der lastfreien Verkürzungsgeschwindigkeit; sie steigt ebenfalls mit dem relativen Anteil von VM-1 (SCHWARTZ et al., 1981; EBRECHT et al., 1982).
Auf die Zusammensetzung des Isoenzymprofils haben eine Reihe von Faktoren einen gerichteten Einfluß. Druckbelastung (Goldblatt II und Aortenstenose), Altern und verminderter Schilddrüsenhormonspiegel ziehen eine Umverteilung der Isoenzyme zu Gunsten von VM-3 nach sich (LOMPRE et al., 1979; RUPP, 1981; 1982), die mit einer Abnahme der Verkürzungsgeschwin-

digkeit und der Ca^{2+}-ATPase Aktivität korreliert (MEDUGORAC, 1975; RUPP, 1982). Eine Hypothyreose durch Gabe von Propylthiouracil führt dabei zu reinem VM-3 (RUPP, 1982). Körperliche Betätigung in Form eines Schwimmprogramms und ein erhöhter Schilddrüsenhormonspiegel bewirken eine entgegengesetzte Umverteilung der Isoenzymmuster zu Gunsten von VM-1 (RUPP, 1981; 1982; RUPP und JACOB 1982, RUPP et al., 1983b). Damit korrelieren Begleitreaktionen, die den oben für VM-3 beschriebenen entgegengesetzt sind. Durch Gabe von Thyroxin läßt sich reines VM-1 darstellen (RUPP, 1982). Zwischen Veränderungen im Schilddrüsenhormonspiegel und Katecholaminen scheinen Querverbindungen zu bestehen (LANDSBERG und AXELROD, 1968; WILLIAMS et al., 1977; CHANG und KUNOS, 1981). Es ist sogar sehr wahrscheinlich, daß neben den Schilddrüsenhormonen die Genexpression für VM-1, VM-2 und VM-3 auch durch Katecholamine allein und unabhängig gesteuert werden kann.

Es konnte in mehreren Experimenten gezeigt werden, daß eine Änderung in der Zusammensetzung der Isoenzyme mit Änderungen der Aktivität der am Auf- und Abbau beteiligten Enzyme Phenyläthanolamin-N-methyltransferase (PNMT), Katechol-O-methyltransferase (COMT) und Monoaminoxidase (MAO) einhergeht (RUPP et al., 1983a). Dabei konnten für die bereits unter 5.1. genannten Stressoren und Stressprogramme folgende Veränderungen der Enzymaktivität gefunden werden: Immobilisation hat eine Erhöhung von PNMT und Tyrosinhydroxilase zur Folge (KVETNANSKY et al., 197o; 1971; 1976). Gleiches wurde bei der Durchführung von psycho-sozialem Stress gefunden (AXELROD et al., 197o).

Darüber hinaus sind zusätzlich die katecholaminabbauenden Enzyme vermindert (KVETNANSKY, 198o). Diese Ergebnisse entsprechen denen, die bei der chronisch wiederholten Sympathikusstimulation beobachtet werden konnten (THOENEN, 1974). RUPP et al. (1983a) konnten an den SHR des von uns durchgeführten Schwimmprogramms nachweisen, daß am Ende des Schwimmprogramms alle drei Enzymaktivitäten für PNMT, COMT und MAO

in Nebennieren und Myokard vermindert waren. Dagegen konnte an den am Programm zur Erzeugung von Aggressionsstress beteiligten Kollektiven keine signifikante Veränderung der Enzymaktivitäten festgestellt werden.
Da Druckbelastung zu einer Veränderung der Isoenzymzusammensetzung zu Gunsten von VM-3 führt, wäre eine analoge Reaktion in der entgegengesetzten Richtung für blutdrucksenkende Substanzen denkbar. Die Gabe von Hydralazin führt zwar zu einer Senkung des Blutdrucks von SHR, der dem normotensiver Wistar-Ratten vergleichbar ist, ohne jedoch die Zusammensetzung der Isoenzyme signifikant zu beeinflussen (RUPP, persönliche Mitteilung). Ein Kausalzusammenhang zwischen Änderung des Blutdrucks und Änderung des Isoenzymmusters ist somit nur bedingt gültig.
Das Schwimmprogramm führte in den Schwimmkollektiven der 2o - 21 Wochen alten SHR und Wistar-Ratten zu einer signifikanten Zunahme des VM-1 Anteils am Isoenzymmuster im Vergleich zu dem jeweiligen Kontrollkollektiv. Dabei unterschied sich das Kontrollkollektiv der SHR durch seinen niedrigeren VM-1 Anteil signifikant von dem Kontrollkollektiv der Wistar-Ratten. Die SHR des Schwimmkollektivs konnten jedoch den höheren VM-1 Anteil der Wistar-Ratten des Kontrollkollektivs erreichen.
Die 15 Wochen alten Kontrolltiere des Stressprogramms unterschieden sich in ihren Isoenzymmustern nicht.
Interessant ist nun, daß zwischen den Isoenzymmustern der 15 Wochen alten und der 2o - 21 Wochten alten Wistar-Ratten des Kontrollkollektivs kein signifikanter Unterschied bestand, während die SHR des Kontrollkollektivs in diesem Zeitraum signifikant an VM-1 abgenommen haben. Zieht man diese Ergebnisse mit zur Beurteilung des Schwimmprogramms heran, so haben die SHR des Schwimmkollektivs nicht nur die Abnahme von VM-1 des Kontrollkollektivs kompensiert, sondern sogar die Ausgangssituation zu Beginn des Schwimmprogramms, die durch die 15 Wochen alten Tiere wiedergegeben wird, signifikant übertroffen.

Dies gilt auch für Wistar-Ratten des Schwimmkollektivs. Jedoch wurde, wie oben beschrieben, keine signifikante Abnahme der VM-1 Konzentration während des Versuchszeitraums im Kontrollkollektiv festgestellt.
Da auch die Schilddrüsenhormone an der Umverteilung der Isoenzyme beteiligt sein können (s.o.), wäre diese Veränderungen auch von der körperlichen Betätigung des Programms unabhängig ausgelöst zu denken. Die Bestimmung von Gesamtthyroxin und freiem Thyroxin läßt diesen Schluß jedoch nicht als naheliegend erscheinen, da die Schilddrüsenhormone 24 Stunden nach dem Schwimmprogramm im Schwimmkollektiv eher vermindert waren. (Abzentrifugiertes Blutserum der Tiere eines Versuchskollektivs wurde zu gleichen Anteilen gepoolt und mit einem Radioimmunoassay auf Gesamtthyroxin und freies Thyroxin untersucht. Die Messungen wurden von Herrn Dr. Wahl, Medizinische Universitätsklinik, Tübingen, durchgeführt.)
Zusammen mit den oben genannten Ergebnissen aus der Bestimmung der Katecholaminaktivitäten zeigt sich folgendes Bild: Schwimmen führt bei SHR und Wistar-Ratten -ohne erkennbaren Einfluß der Schilddrüsenhormone- zu einer signifikanten Zunahme von VM-1. Mit dieser Veränderung geht eine Abnahme der PNMT, COMT und MAO Aktivitäten in Nebenniere und Myokard einher, die auch durch verminderte Katecholaminausscheidung im Urin kurz nach dem Schwimmen und in Ruhe untermauert wird (ÖSTMAN-SMITH, 1979).
Ähnlich wie beim Blutdruck führte das Stressprogramm zu keiner signifikanten Zunahme der VM-1 oder VM-3 Anteile bei den Wistar-Ratten im Vergleich zum gleichaltrigen Kontrollkollektiv.
Bei den SHR konnte dagegen im Vergleich zum Kontrollkollektiv eine signifikante Abnahme des relativen Anteils von VM-1 registriert werden. Beide Versuchs- und Kontrollkollektive waren signifikant voneinander verschieden.
Die gemessenen Enzymaktivitäten für PNMT, COMT und MAO in Nebennieren und Myokard zeigten im Vergleich zwischen Versuchs- und Kontrollkollektiv keine signifikante Änderung.

Mit dem Kombinationsprogramm konnte ähnlich dem Schwimmprogramm eine Umverteilung der Isoenzyme zu Gunsten von VM-1 erzeugt werden. SHR und Wistar-Ratten hatten gegenüber den Kontrolltieren einen signifikant höheren VM-1 Anteil. Die Ergebnisse der PNMT, COMT und MAO Aktivitäten entsprachen in diesem Fall jedoch nicht der Umverteilung der Isoenzyme (RUPP, persönliche Mitteilung). Liegt neben körperlichem Training noch eine Stressbelastung vor, so dominiert bei den Isoenzymen die Trainingskomponente, während die zusätzliche Stressbelastung die für das körperliche Training typischen Veränderungen in den Katecholaminenzymen aufhebt.
Es bleibt daher weiteren Untersuchungen vorbehalten, den Mechanismus, der eine Umverteilung der Isoenzyme auslöst, zu erforschen.

5.3. Hypertrophie

Aus einer Vergrößerung des Quotienten aus Herz- und Körpergewicht wird oft auf eine Hypertrophie des Herzens geschlossen. Eine solche Betrachtungsweise ist aber nicht immer gerechtfertigt, wie sich anhand der Versuchs- und Kontrollkollektive der SHR und Wistar-Ratten zeigen läßt: Schwimm- und Kontrollkollektiv der SHR und Wistar-Ratten unterschieden sich bezüglich ihres Ventrikelgewichts nicht signifikant voneinander. Das Körpergewicht der Versuchskollektive war jedoch gegenüber dem der Kontrollkollektive signifikant vermindert. Nach der oben genannten Definition läge - formal gesehen - eine Vergrößerung des Hypertrophiegrades vor.
Ob tatsächlich eine Hypertrophie des linken Ventrikels vorliegt, läßt sich sinnvoll und aussagekräftig nur dann beurteilen, wenn die folgende Frage eindeutig geklärt worden ist: Wie hätte sich das Ventrikelgewicht der Tiere des Kontrollkollektivs entwickelt, wenn ihr Körpergewicht durch geeignete Maßnahmen, wie z.B. reduziertes Futterangebot, auf dem Niveau der Tiere des Versuchskollektivs gehalten worden wäre?
Zwei Möglichkeiten sind denkbar:
Erstens, das Ventrikelgewicht hätte nicht oder weniger ausge-

prägt zugenommen, wenn das Körpergewicht stagniert oder sogar abgenommen hätte.
Zweitens, der Ventrikel wäre entsprechend der normalen Entwicklung der Ratte gewachsen und hätte folglich an Gewicht zugenommen, unabhängig davon, ob das Körpergewicht im gleichen Zeitraum ebenfalls zugenommen hätte.
Für beide Alternativen gibt es gute Argumente.
Für die erste Möglichkeit eines direkten Zusammenhangs zwischen Ventrikel- und Körpergewicht spricht folgende Interpretation der Ergebnisse: Das Schwimmprogramm kann als körperliche Betätigung in Form eines Ausdauertrainings interpretiert werden. Beim Menschen führt diese Art von Ausdauertraining zur Herzhypertrophie. Das Stressprogramm hat wie das Schwimmprogramm eine Stagnation bzw. eine Abnahme des Körpergewichts zur Folge. Im Gegensatz zum Schwimmprogramm ist die Komponente der körperlichen Betätigung jedoch gering. Wenn das Ventrikelgewicht der Tiere des Versuchskollektivs signifikant niedriger ist als das der Tiere des Kontrollkollektivs, dann kann dieses geringere Ventrikelgewicht auch für dieses Körpergewicht und dieses Alter "normal" sein. Unter dieser Voraussetzung hätte das Schwimmprogramm eine Hypertrophie zur Folge gehabt, die zufälligerweise so ausgeprägt gewesen wäre, daß sich das Ventrikelgewicht der Tiere des Schwimmkollektivs nicht mehr signifikant von dem der wesentlich schwereren Kontrolltiere unterschied. Die gleiche Überlegung träfe sinngemäß auch auf das Kombinationsprogramm zu, wo das Körpergewicht in beiden Versuchskollektiven signifikant gegenüber dem Ausgangswert und damit natürlich auch gegenüber dem Kontrollkollektiv vermindert war, das Ventrikelgewicht sich jedoch nicht signifikant von dem der Kontrollkollektive unterschied.
Für die zweite Möglichkeit spricht, daß das Ventrikelgewicht trotz Schwimm- und Kombinationsprogramm ziemlich genau dem der jeweiligen Kontrollkollektive entsprach und somit als vom Körpergewicht unabhängig betrachtet werden kann.

Beim Stressprogramm findet man neben dem signifikant verminderten Ventrikelgewicht auch eine signifikant verminderte Tibialänge bei den SHR (SH-Kontrollen: 3.88 ± o.o4 cm; SHR des Stresskollektivs: 3.79 ± o.o5 cm).
Da die Tibialänge als Indikator für Wachstumsprozesse gilt, könnte das Stressprogramm auch zu einer Wachstumshemmung geführt haben. Es läge dann nahe, daß sich diese Wachstumshemmung nicht nur im Körpergewicht, sondern auch im Ventrikelgewicht niedergeschlagen hätte.
Auf der Grundlage der vorgenommenen Datenerhebung läßt sich keine der Alternativen schlüssig beweisen. Um das Problem der Hypertrophie abschließemd klären zu können, wird man nicht umhin können, Versuchsbedingungen so zu gestalten, daß das Körpergewicht der Tiere des Kontrollkollektivs während der Versuchsdauer durch geeignete Maßnahmen, wie z.B. Paarfütterung, auf dem Niveau der Tiere des Versuchskollektivs gehalten wird. Aus dem Vergleich der dann gemessenen Ventrikelgewichte (Herzgewichte) wären Rückschlüsse auf das Vorhandensein oder Fehlen einer Hypertrophie möglich (vgl. hierzu auch OSCAI et al., 1971). Eine verlässliche Aussage kann jedoch nur auf der Grundlage histologischer Untersuchungen über die Faserdicke gemacht werden.

5.4. Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen

Bis heute sind Ätiologie und Genese der essentiellen Hypertonie des Menschen noch nicht vollständig geklärt. Der Versuch, den Antworten auf noch verbleibende Fragen und Probleme auf dem Umweg über entsprechende Tiermodelle näherzukommen, ist und bleibt umstritten, nicht zuletzt deshalb, weil Faktoren und Mechanismen, die eine Hypertonie im Tiermodell initiieren bzw. aufrechterhalten, ebenfalls bis heute nicht vollständig geklärt werden konnten (MCGIFF und QUILLEY, 1981; TRIPPODO und FROHLICH, 1981). Daher ist die Übertragbarkeit der vorliegenden Ergebnisse auf den Menschen nur mit großer

Zurückhaltung zulässig.
Was den Blutdruck betrifft, konnte durch ähnliche Schwimm- und auch Laufprogramme beim Menschen ebenfalls eine Blutdruckabnahme in 5 - 6 Wochen erzielt werden, die in der Größenordnung von maximal 4o mm Hg lag. Jedoch wurde schon kurze Zeit nach Absetzen dieser Programme ein schneller Anstieg des Blutdrucks beobachtet, der nicht selten die Werte vor Beginn des Programms sogar übertraf (Prof. CADE, persönliche Mitteilung).
Auch die Isoenzyme bedürfen beim Menschen noch genauerer Untersuchungen. Erst in jüngster Zeit ist es überhaupt gelungen, Isoenzyme von kardialem Myosin des Menschen gut aufzutrennen, wobei nur zwei Isoenzyme vorhanden zu sein scheinen (WIEGAND et al., 1982; RUPP, persönliche Mitteilung). Es ist auch noch keineswegs gesichert, ob beim Menschen ähnliche Korrelationen zwischen Isoenzymen und anderen myokardialen Veränderungen bestehen, wie sie für die Ratte gelten.
Es bleibt damit weitergehenden Untersuchungen vorbehalten, die Übertragbarkeit von Ergebnissen mit diesem Hypertoniemodell (SHR) auf den Menschen zu klären.

6. Zusammenfassung

Es wurde der Einfluß eines Schwimmprogramms, eines Programms zur experimentellen Erzeugung von Aggressionsstress und eines Kombinationsprogramms aus beiden Einzelprogrammen (jeweils 5 1/2 Wochen Versuchsdauer) auf Blutdruck und Isoenzymmuster von kardialem Myosin (VM) bei männlichen 15 Wochen alten Wistar-Ratten und gleichaltrigen spontanhypertensiven Okamoto-Aoki-Ratten (SHR) untersucht. Dem Schwimmprogramm wurden zusätzlich auch 9 Monate alte Wistar-Ratten und SHR unterzogen.

Die Durchführung des Schwimmprogramms erfolgte unter stressarmen Bedingungen; Auskühlung und Überanstrengung wurden dabei vermieden. Aggressionsstress wurde experimentell erzeugt, indem Ratten paarweise elektrischen Fußreizen unterschiedlicher Dauer und Intensität ausgesetzt wurden.

Tägliches Schwimmtraining (max. 2 x 9o Min.) führte zu einer signifikanten Abnahme des Blutdrucks bei 15 Wochen alten SHR (von 147 ± 11 mm Hg auf 1o9 ± 5 mm Hg; Kontrollkollektiv: 137 ± 18 mm Hg), bei 9 Monate alten SHR (von 178 ± 8 mm Hg auf 125 ± 11 mm Hg), 15 Wochen alten Wistar-Ratten (von 8o ± 1o mm Hg auf 7o ± 7 mm Hg; Kontrollkollektiv: 82 ± 9 mm Hg) und 9 Monate alten Wistar-Ratten (von 89 ± 14 mm Hg auf 7o ± 5 mm Hg).

Aggressionsstress veränderte im gleichen Versuchszeitraum den Blutdruck von SHR und Wistar-Ratten, verglichen mit dem der Kontrollkollektive, nicht anhaltend signifikant.

Im Kombinationsprogramm konnte in demselben Versuchszeitraum eine dem Schwimmprogramm vergleichbare Abnahme des Blutdrucks bei SHR (von 155 ± 9 mm Hg auf 117 ± 7 mm Hg, Kontrollkollektiv: 142 ± 13 mm Hg) und Wistar-Ratten (von 83 ± 5 mm Hg auf 76 ± 5 mm Hg; Kontrollkollektiv: 84 ± 5 mm Hg) festgestellt werden.

Der Reduktion des Blutdrucks als Folge des Schwimmprogramms entsprach eine Zunahme des relativen Anteils von VM-1 an

der Isoenzymzusammensetzung bei SHR (6o.9 ± 3.3 % VM-1 gegenüber 36.7 ± 5.2 % VM-1 bei den Kontrolltieren) und Wistar-Ratten (78.7 ± 3.9 % VM-1 gegenüber 59.4 ± 7.8 % VM-1 der Kontrolltiere).
Das Programm zur experimentellen Erzeugung von Aggressionsstress änderte bei Wistar-Ratten die Isoenzymzusammensetzung nicht signifikant, während es bei SHR eine signifikante Abnahme des relativen VM-1 Anteils nach sich zog (29.3 ± 4.8 % VM-1 gegenüber 36.8 ± 4.9 % VM-1 der Kontrolltiere).
Das Kombinationsprogramm führte, dem Schwimmprogramm vergleichbar, zu einer signifikanten Zunahme des relativen Anteils von VM-1 an der Isoenzymzusammensetzung bei SHR (41.8 ± 4.5 % VM-1 gegenüber 24.4 ± 4.o % VM-1 der Kontrolltiere) und Wistar-Ratten (71.6 ± 4.4 % VM-1 gegenüber 53.9 ± 7.o % VM-1 der Kontrolltiere).
Es liegt daher der Schluß nahe, daß die als Folge des Schwimmprogramms auftretenden Veränderungen des Blutdrucks und des Isoenzymmusters nicht auf die Stresskomponente der körperlichen Belastung zurüchzuführen sind, sondern hauptsächlich als Konsequenz der körperlichen Betätigung während des Schwimmens angesehen werden müssen.

Die im Zusammenhang mit der indirekten Blutdruckmessung auftretenden Fehlermöglichkeiten wurden diskutiert.

7. Literaturverzeichnis

ABLONDI, F., Y. SUBBAROW, L. LIPCHUK, G. PERSONEUS
Comparison of blood pressure measurements in the rat as obtained by use of the tail and foot methods and by direct femoral puncture.
J.Lab.Clin.Med. 32,2, 1099-1106 (1947)

ADOLPH, E.D.
Tolerance to heat and dehydration in several species of mammals.
Am.J.Physiol. 151, 564-575 (1947)

ALEXANDER, N.
Psychosocial hypertension in members of a Wistar rat colony (38063).
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 146, 163-169 (1974)

ANSTÄTT, H.M.K.
Auswirkungen eines 13-wöchigen Schwimmtrainings bei der Ratte auf die Dynamik des linken Ventrikels unter besonderer Berücksichtigung der diastolischen Ausgangslage in situ.
Dissertation Tübingen 1978

AXELROD, J., R.A. MUELLER, J.P. HENRY, P.M. STEPHENS
Changes in enzymes involved in the biosynthesis and metabolism of noradrenaline and adrenaline after psychosocial stimulation.
Nature 225, 1059-1060 (1970)

BARTLETT, M.S.
Properties of suffiency and statistical tests.
Proc.Roy.Soc. A16o, 268-282 (1937a)

BARTLETT, M.S.
Some examples of statistical methods of research in agriculture and applied biology.
J.Roy.Statist.Soc.Suppl. 4, 137-17o (1937b)

BARTTER, F.C.
Circadian rhythm of blood pressure in the SHR.
DHEW Publication No. (NIH) 77-1179, 172 (1977)

BORG, E., A. VIBERG
Role of heating in non-invasive blood pressure measurements in rats.
Acta Physiol.Scand. 1o8, 73-75 (198o)

BUKHARI, A.R., H. RUPP
Differential effect of thyroid hormones on catecholamine enzymes and myosin isoenzymes in ventricles and atria of the rat heart.
In: Cardiac Adaptation to Hemodynamic Overload, Training and Stress, hg. v. Jacob, R., R.W. Gülch, G. Kissling, Dr. Steinkopff Verlag, Darmstadt 1983, S. 59-64

BUNANG, R.D.
Pressor effects of the tail-cuff method in awake normotensive and hypertensive rats.
J.Lab.Clin.Med. 78, 675-682 (1971)

BUNANG, R.D.
Validation in awake rats of a tail-cuff method for measuring systolic pressure.
J.Appl.Physiol. 34, 279-282 (1973)

BYROM, F.B., C. WILSON
A plethysmographic method for measuring systolic blood pressure in the intact rat.
J.Physiol. (London) 93, 3o1-3o4 (1938)

CHANG, H.Y., G. KUNOS
Short term effects of triiodothyronine on rat heart adrenoreceptors.
Biochem.Biophys.Res.Commun. 1oo, 313-32o (1981)

D'ALBIS, A., W.B. GRATZER
Electrophoretic examination of native myosin.
FEBS Lett. 29, 292-296 (1973)

D'ALBIS, A., C. PANTALONI, J.-J. BECHET
An electrophoretic study of native myosin isoenzymes and their subunit content.
Eur.J.Biochem. 99, 261-272 (1979)

DAVID, H.A., H.O. HARTLEY, E.S. PEARSON
The distribution of the ratio, in a single normal sample, of range to standard deviation.
Biometrika 41, 482-493 (1954)

DESIDERATO, O., J.R. MACKINNON, H. HISSOM
Development of gastric ulcers in rats following stress termination.
J.Comp.Physiol.Psychol. 87, 2o8-214 (1974)

DODSON, L.F., G.B. MACKANESS
The estimation of basal blood pressure in the rat by tail oscilloscope.
Brit.J.Exp.Path. 38, 618-627 (1957)

EBRECHT, G. H. RUPP, R. JACOB
Alterations of mechanical parameters in chemically skinned preparations of rat myocardium as a function of isoenzyme pattern of myosin.
Basic Res.Cardiol. 77, 22o-234 (1982)

EDWARDS, M.T., J.N. DIANA
Effect of exercise on pre- and post-capillary resistance in the spontaneously hypertensive rat.
Am.J.Physiol. 234, H439-H446 (1978)

EICHELMAN, B.
Biogenic amines and their metabolism in the study of aggressive behaviour in rats.
In: Frontiers in Catecholamine Research, hg. v. Usdin, E., S. Snyder, Pergamon Press, Oxford 1973, S. 7o9-71o

FALK, J.L., M. TANG, S. FORMAN
Schedule-induced chronic hypertension.
Psychosom.Med. 39, 252-263 (1977)

FOLKOW, B., M. HALLBÄCK, Y. LUNGREN, R. SIVERTSSOW, L. WEISS
Importance of adaptive changes in vascular design for establishment of primary hypertension: Studies in man and spontaneously hypertensive rats.
Circ.Res. 32 (Suppl. I), I2-I12 (1973)

FREGLY, M.J.
Factors affecting indirect determination of systolic blood pressure of rats.
J.Lab.Clin.Med. 62, 223-23o (1963)

FRIEDMAN, R., L.K. DAHL
The effect of chronic conflict on the blood pressure of rats with a genetic susceptibility to experimental hypertension.
Psychosom.Med. 37, 4o2-416 (1975)

FRIEDMAN, R., J. IWAI
Genetic predisposition and stress-induced hypertension.
Science 193, 161-162 (1976)

FRIEDMAN, S.M.
A direct plethysmographic method for determining the blood pressure in the unanesthetized rat.
J.Lab.Clin.Med. 27, 24o-243 (1941/42)

GOLTZ, D., E. STEIL, R. GÜLCH, R.JACOB
Einfluß eines mehrwöchigen Schwimmtrainings auf das Mechanogramm des Rattenventrikelmyokards.
Pflügers Arch. 335, R14 (1972)

GRIEGER, F., F. WOLTER
Zur Bedeutung der Manschettenbreite bei der indirekten Blutdruckmessung am Rattenschwanz.
Acta Biol.Med.Germ. 26, 637-641 (1971)

HELLSTRÖM, B.
Heat vasodilation of the rat tail.
Can.J.Physiol. 53, 2o2-2o6 (1975)

HENRY, J.P., J.P. MEEHAN, P.M. STEPHENS
The use of psychosocial stimuli to induce prolonged systolic hypertension in mice.
Psychosom.Med. 29, 4o8-432 (1967)

HEPP, A., M. HANSIS, R. GÜLCH, R. JACOB
Left ventricular isovolumetric pressure volume relations, "diastolic tone", and contractility in the rat heart after physical training.
Basic Res.Cardiol. 69, 516-532 (1974)

HERMANSEN, K.
A new method for determination of the systolic blood pressure in conscious rats.
Life Sci. 9, 1233-1237 (197o)

HUDAK, W.J., J.P. BUCKLEY
Production of hypertensive rats by experimental stress.
J.Pharm.Sci. 5o, 263-264 (1961)

HOH, J.F.Y.
Neural regulation of mammalian fast and slow muscle myosins: An electrophoretic analysis.
Biochemistry 14, 742-747 (1975)

HOH, J.F.Y., P.A. MCGRATH, R.I. WHITE
Multiple forms of myosin in fast-twitch and slow-twitch muscle of the chick.
Biochem.J. 157, 87-95 (1976)

HOH, J.F.Y., P.A. MCGRATH, P.T, HALE
Electrophoretic analysis of multiple forms of rat cardiac myosin: effects of hypophysectomy and thyroxine replacement.
J.Mol.Cell.Cardiol. 1o, 1o53-1o76 (1978)

HOH, J.F.Y., G.P.S. YEOH, M.A.W. THOMAS, L. HIGGINBOTTOM
Structural differences in the heavy chains of rat ventricular myosin isoenzymes.
FEBS Lett. 97, 33o-334 (1979)

JACOB, R., G. EBRECHT, A. KÄMMEREIT, I. MEDUGORAC, M.F. WENDT-GALLITELLI
Myocardial function in different models of cardiac hypertrophy. An attempt of correlating mechanical, biochemical, and morphological parameters.
Basic Res.Cardiol. 72, 16o-167 (1977)

JACOB, R., G. KISSLING, G. EBRECHT, C. HOLUBARSCH, I. MEDUGORAC, H. RUPP
Adaptive and pathological alterations in experimental cardiac hypertrophy.
In: Advances in Myocardiology, Vol. 4, hg. v. Chatzow, E., V. Saks, G. Roma, Plenum Publishing Corporation, New York 1983, S. 55-77

KÄMMEREIT, A., I. MEDUGORAC, E. STEIL, R. JACOB
Mechanics of the isolated ventricular myocardium of rats conditioned by physical training.
Basic Res.Cardiol. 7o, 495-5o7 (1975)

KAJIWARA, N., Y. KOBAYASHI, J. HASHIDA, T. UCHIYAMA
The mechanism of high blood pressure in SHR.
DHEW Publication No. (NIH) 77-1179, 13o-139 (1977)

KEIM, K.L., E.B. SIGG
Physiological and biochemical concomitants of restraint stress in rats.
Pharmac.Biochem.Behav. 4, 289-297 (1976)

KEMPF, G.F., I.H. PAGE
Production of experimental hypertension and the indirect determination of systolic arterial pressure in rats.
J.Lab.Clin.Med. 27, 1192-1196 (1941/42)

KERSTEN, H., W.G. BROSENE, Jr., F. ABLONDI, Y. SUBBAROW
A new method for the indirect measurement of blood pressure in the rat.
J.Lab.Clin.Med. 32, 1o9o-1o98 (1947)

KVETNANSKY, R., V.K. WEISE, I.J. KOPIN
Elevation of adrenal tyrosine hydroxylase and phenylethanolamin-N-methyl transferase by repeated immobilization of rats.
Endocrinology 87, 744-749 (197o)

KVETNANSKY, R., G.P. GEWIRTZ, V.K. WEISE, I.J. KOPIN
Inhenced synthesis of adrenal dopamine ß-hydroxylase induced by repeated immobilization in rat.
Mol.Pharmacol. 7, 81-86 (1971)

KVETNANSKY, R., T.TORDA, E. JAHNOVA, N. SALEH
Activity of catecholamine degrading enzymes in rat adrenal medulla and cortex after acute and repeated stress.
Endocrin.Experi. 9, 79-86 (1975)

KVETNANSKY, R., I. ALBRECHT, T. TORDA, N. SALEH, E. JAHNOVA, L. MIKULAJ
Effect of stress on catecholamine synthesizing and degrading enzymes in control and spontaneously hypertensive rats.
In: Catecholamines and Stress, hg. v. Usdin, E., R. Kvetnansky, I.J. Kopin, Pergamon Press, Oxford 1976, S. 237-249

KVETNANSKY, R., R. MCCARTY, N.B. THOA, C.R. LAKE, I.J. KOPIN
Sympatho-adrenal responses of spontaneously hypertensive rats to immobilization stress.
Am.J.Physiol. 236, H457-H462 (1979)

KVETNANSKY, R.
Recent progress in catecholamines under stress.
In: Catecholamines and Stress, hg. v. Usdin, E., R. Kvetnansky, I.J. Kopin, Elsevier North Holland Inc., Amsterdam 198o, S. 7-18

LAIS, L.T., R.A. BHATNAGAR, M.J. BRODY
Inhibition by dark adaptation of the progress of hypertension in the spontaneously hypertensive rat (SHR).
Circ.Res.Suppl. I 34,35, I155-I16o (1974)

LANDSBERG, L., J. AXELROD
Influence of pituitary, thyroid, and adrenal hormones on norepinephrine turnover and metabolism in the rat heart.
Circ.Res. 22, 559-571 (1968)

LAWLER, J.E., G.F. BARKER, J.W. HUBBARD, R.G. SCHAUB
Pathophysiological changes asssociated with stress-induced hypertension in the borderline hypertensive rat.
Clin.Sci. 59, 3o7s-31os (198o)

LITTEN, R.Z., III, B.J. MARTIN, R.B. LOW, N.R. ALPERT
Altered myosin isoenzyme pattern from pressure-overloaded and thyrotoxic hypertrophied rabbit hearts.
Circ.Res. 5o, 856-864 (1982)

LOMPRE, A.-M., K. SCHWARTZ, A. D'ALBIS, G. LACOMBE, N. VAN THIEM, B. SWYNGHEDAUW
Myosin isoenzyme redistribution in chronic heart overload.
Nature 282, 1o5-1o7 (1979)

LUCAS, J.
A modified indirect method of blood pressure measurement in the conscious and anesthetized rat.
J.Physiol. 218, 1P-3P (1971)

MAISTRELLO, I., R. MATSCHER
Measurement of systolic blood pressure of rats: comparison of intraarterial and cuff values.
J.Appl.Physiol. 26, 188-193 (1969)

MANN, H.B., D.R. WHITNEY
On a test whether one of two random variables is stochastically larger than the other.
Ann.Math.Statist. 18, 5o-6o (1947)

MCGIFF, J.C., C.P. QUILLEY
The rat with spontaneous genetic hypertension is not a suitable model of human essential hypertension.
Circ.Res. 48, 455-463 (1981)

MEDUGORAC, I., A. KÄMMEREIT, R. JACOB
Einfluß eines chronischen Schwimmtrainings auf Struktur und Enzymaktivität von Myosin beim Rattenmyokard.
Hoppe-Seyler's Z.Physiol.Chem. 356, 1161-1171 (1975)

NAGATSU, T., T. KATO, K. FUJITA, H. TAKAHASHI, T. INOUE, R. TERADAIRA, H. BEPPU, K. KAWAI, K. MARUTA, S. YAGYU, T. SATO
Catecholamine synthetizing enzymes of spontaneously hypertensive rats under stress.
In: Catecholamines and Stress: Recent Advances, hg. v. Usdin, E. R. Kvetnansky, I.J. Kopin, Elsevier North Holland Inc., Amsterdam 198o, S. 339-348

OKAMOTO, K., K. AOKI
Development of a strain of spontaneously hypertensive rats.
Jap.Circ.J. 27, 282-293 (1963)

OKAMOTO, K., Y. YAMORI, A. OOSHIMA, C. PARK, H. HAEBARA, M. MATSUMOTO, T. TANAKA, T. OKUDA, F. HAZAMA, M. KYOGOKU
Establishment of the inbred strain of the spontaneously hypertensive rat and genetic factors involved in hypertension.
In: Spontaneous Hypertension: Its Pathogenesis and Complications, hg. v. Okamoto, K., Springer Verlag, Berlin 1972, S. 1-8

OLMSTED, F., A.C. CORCORAN, I.H. PAGE
Blood pressure in the unanesthetized rat I:
Blood pressure in the unanesthetized rat II. Spontaneous variations and effect of heat.
Circulation 3, 722-729 (1951)

OSCAI, L.B., B.T. WILLIAMS, B.A. HERTIG
Effect of exercise on cardiac weight and mitochondria in male and female rats.
Am.J.Physiol. 22o, 1944-1948 (1971)

ÖSTMAN-SMITH, I.
Adaptive changes in the sympathetic nervous system and some effector organs of the rat following long term exercise or cold acclimation and the role of cardiac sympathetic nerves in the genesis of compensatory cardiac hypertrophy.
Acta Physiol.Scand.Suppl. 477, 1-118 (1979)

PAGE, I.H.
Arterial hypertension in retrospect.
Circ.Res. 34, 133-142 (1974)

PALBØL, J., J. HENNINGSEN
Blood pressure measurements in the conscious rat.
Scand.J.Urol.Nephrol. 13, 319-321 (1979)

PARE, W.P., A. LIVINGSTON, Jr.
Shock predictability and gastric secretion in the chronic gastric fistula rat.
Physiol.Behav. 11, 521-526 (1973)

PFEFFER, J.M., M.A. PFEFFER, E.D. FROHLICH
Validity of an indirect tail-cuff method for determining systolic arterial pressure in unanesthetized normotensive and spontaneously hypertensive rats.
J.Lab.Clin.Med. 78, 957-962 (1971)

PROSKAUER, G.G., C. NEUMANN, I. GRAEF
The measurement of the blood pressure in rats with special reference to the effect of changes in temperature.
Am.J.Physiol. 143, 29o-296 (1945)

RAND, R.P., A.C. BURTON, T. ING
The tail of the rat, in temperature regulation and acclimatization.
Can.J.Physiol.Pharmacol. 43, 257-267 (1965)

RUPP, H.
Cooperative effects of calcium on myofibrillar ATPase of normal and hypertrophied heart.
Basic Res.Cardiol. 75, 157-162 (198o)

RUPP, H.
The adaptive changes in the isoenzyme pattern of myosin from hypertrophied rat myocardium as a result of pressure overload and physical training.
Basic Res.Cardiol. 76, 79-88 (1981)

RUPP, H.

Polymorphic myosin as the common determinant of myofibrillar ATPase in different hemodynamic and thyroid states.
Basic Res.Cardiol. 77, 34-46 (1982)

RUPP, H., R. JACOB

Response of blood pressure and cardiac myosin polymorphism to swimming training in the spontaneously hypertensive rat.
Can.J.Physiol.Pharmacol. 6o, 1o98-11o3 (1982)

RUPP, H., A.R. BUKHARI, R. JACOB

Modulation of catecholamine synthetizing and degrading enzymes by swimming and emotional excitation in the rat.
Basic Res.Cardiol. 78, 267-273 (1983a)

RUPP, H., G. KISSLING, R. JACOB

The hormonal and hemodynamic determinants of polymorphic myosin.
In: Perspectives in Cardiovascular Research, Vol. 7, hg. v. Alpert, N.R., Raven Press, New York 1983b, S. 373-383

SACHS, L.

Statistische Methoden. Ein Soforthelfer.
Springer Verlag, Berlin 1972, 2. neubearb. Aufl.

SACHS, L.

Angewandte Statistik.
Springer Verlag, Berlin 1974

SCHAIBLE, T.F., J. SCHEUER
Effects of physical training by running or swimming on ventricular performance of rat hearts.
J.Appl.Physiol. 46, 854-86o (1979)

SCHEFFE, H.
A method for judging all contrasts in the analysis of variance.
Biometrika 4o, 87-1o4 (1953)

SCHEUER, J., C.M. TIPTON
Cardiovascular adaptations to physical training.
Ann.Rev.Physiol. 39, 221-251 (1977)

SCHWARTZ, K., Y. LECARPENTIER, J.L. MARTIN, A.M. LOMPRE, J.J. MERCADIER, B. SWYNGHEDAUW
Myosin isoenzymic distribution correlates with speed of myocardial contraction.
J.Mol.Cell.Cardiol. 13, 1o71-1o75 (1981)

SHAPIRO, S.S., M.B. WILK
An analysis of variance test for normality (complete samples).
Biometrika 52, 591-611 (1965)

SMOOKLER, H.H., J.P. BUCKLEY
Effect of drugs on animals exposed to chronic environmental stress.
Fed.Proc. 29, 198o-1984 (197o)

SOBIN, S.S.
Accuracy of indirect determinations of blood pressure in the rat; relation to temperature of plethysmograph and width of cuff.
Am.J.Physiol. 146, 179-186 (1946)

STEIL, E., M. HANSIS, A. HEPP, G. KISSLING, R. JACOB
Cardiac hypertrophy due to physical exercise - an example of hypertrophy without decrease of contractility: Unreliability of conventional estimation of contractility by simple parameters.
Recent Advances on Cardiac Structure and Metabolism 5, 491-496 (1975)

SUZUKI, S., S. OSHIMA, M. HIGUCHI
Influence of physical exercise and nutrition on blood pressure of SHR.
Jap.Heart J.Suppl. I 20, 365-367 (1979)

THOENEN, H.
Trans-synaptic enzyme induction
Life Sci. 14, 223-235 (1974)

TIPTON, C.M.
Training and bradycardia in rats.
Am.J.Physiol. 2o9, 1o89-1o94 (1965)

TRIPPODO, N.C., E.D. FROHLICH
Similarities of genetic (spontaneous hypertension. Man and rat.
Circ.Res. 48, 3o9-319 (1981)

ULRICH, R.E., N.H. AZRIN
Reflexive fighting in response to aversive stimulation.
J.Exp.Analysis Behav. 5, 511-52o (1962)

WALD, E.D., J.R. MACKINNON, O. DESIDERATO
Production of gastric ulcers in the unrestrained rat.
Physiol.Behav. 1o, 825-827 (1973)

WEISS, J.M.
Effects of coping behaviour in different warning signal conditions on stress pathology in rats.
J.Comp.Physiol.Psychol. 77, 1-13 (1971)

WELCH, B.L.
The significance of the difference between two means when the population variances are unequal.
Biometrika 29, 35o-361 (1937)

WELCH, B.L.
The generalization of 'Student's' problem when several different population variances are involved.
Biometrika 34, 28-35 (1947)

WIEGAND, V., E. STROH, H. HENNEKES, H. KREUZER
Myosinisoenzyme im normalen und hypertrophierten menschlichen Myokard.
Z.Kardiol. 71, (Abstr.) 213 (1982)

WILLIAMS, J.R., Jr., T.R. HARRISON, A. GROLLMAN
A simple method for determining systolic blood pressure of the unanesthetized rat.
J.Clin.Invest. 18, 373-376 (1939)

WILLIAMS, L.T., R.J. LEFKOWITZ, A.M. WATANABE, D.R. HATHAWAY, H.R. BESCH, Jr.
Thyroid hormone regulation of ß-adrenergic receptor number.
J.Biol.Chem. 252, 2787-2789 (1977)

YAMAKOSHI, K.-I., H. SHIMAZU, T. TOGAWA
Indirect measurement of instantaneous arterial blood pressure in the rat.
Am.J.Physiol. 237, H632-H637 (1979)

YAMORI, Y., M. MATSUMOTO, H. YAMABE, K. OKAMOTO
Augmentation of spontaneous hypertension by chronic stress in rats.
Jap.Circ.J. 33, 399-4o9 (1969)

YEN, T.T., D.V. PEARSON, C.E. POWELL, G.L. KIRSCHNER
Thermal stress elevates the systolic blood pressure of spontaneously hypertensive rats.
Life Sci. 22, 359-362 (1978)

ZAK, R.
Contractile function as a determinant of muscle growth.
In: Cell and Muscle Motility, Vol. 1, hg. v. Dowben, R.M., J.W. Shay, Plenum Publishing Corporation, New York 1981, S. 1-33

LEBENSLAUF

Am 20. Mai 1959 wurde ich, Hans-Richard Felbier, als Sohn des Technikers Helmut Felbier und seiner Frau Herta, geb. Lang, in Karlsruhe geboren.
Von 1966 bis 1969 besuchte ich die Grundschule in Stuttgart-Stammheim und von 1969 bis 1978 das Leibniz-Gymnasium in Stuttgart-Feuerbach, wo ich am 9. Mai 1978 die Reifeprüfung ablegte.
Im Wintersemester 1978/79 begann ich mein Zahnmedizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen. Dort bestand ich am 9. Oktober 1979 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 16. März 1981 die zahnärztliche Vorprüfung. Mit dem Staatsexamen schloß ich mein Studium am 14. Dezember 1983 ab.
Die vorliegende Dissertationsarbeit wurde in der Zeit von September 1981 bis Mai 1983 im Physiologischen Institut, Lehrstuhl II, der Universität Tübingen bei Prof. Dr. R. Jacob angefertigt.